



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

**DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO MODELO DE
ATEROSCLEROSIS ACELERADA: FACTORES
ASOCIADOS Y MORBIMORTALIDAD RELACIONADA
EN UNA COHORTE PROSPECTIVA ESPAÑOLA**

Francisca Molina Escribano

Tesis Doctoral

Madrid, 2015



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

**DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO MODELO DE
ATEROSCLEROSIS ACELERADA: FACTORES
ASOCIADOS Y MORBIMORTALIDAD RELACIONADA
EN UNA COHORTE PROSPECTIVA ESPAÑOLA**

Francisca Molina Escribano

Tesis Doctoral

Directores:

Dr. Julio A. Carbayo Herencia

Prof. José Antonio Rodríguez Montes

D. Julio A. Carbayo Herencia, Doctor en Medicina, Responsable de la Unidad de Lípidos de idcsalud Hospital Albacete y Profesor Honorario de la Universidad Católica de San Antonio de Murcia (UCAM) y del Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, San Juan, Alicante.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral **“Diabetes mellitus tipo 2 como modelo de aterosclerosis acelerada: factores asociados y morbimortalidad relacionada en una cohorte prospectiva española”**, realizada por Dña. Francisca Molina Escribano, bajo su supervisión y dirección, reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el tribunal que en su día se designe.

Madrid, a 15 de septiembre de 2015

Fdo. Dr. Julio A. Carbayo Herencia

D. José Antonio Rodríguez Montes, Catedrático de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral **“Diabetes mellitus tipo 2 como modelo de aterosclerosis acelerada: factores asociados y morbimortalidad relacionada en una cohorte prospectiva española”**, realizada por Dña. Francisca Molina Escribano, bajo su supervisión y dirección, reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el tribunal que en su día se designe.

Madrid, a 15 de septiembre de 2015

Fdo. Prof. José Antonio Rodríguez Montes

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. José Antonio Rodríguez Montes, por aceptar la dirección de este proyecto y considerar que pueda ser defendido en su Departamento, así como por su especial atención y dedicación.

Al Dr. Julio A. Carbayo Herencia, por haber aceptado la dirección de esta Tesis Doctoral, por su dedicación, paciencia y su entera disposición.

Al Dr. Miguel Artigao Rodenas, por sus enseñanzas, consejos y motivación continua.

Al Dr. Javier Massó Orozco, por su apoyo y carácter crítico.

A la Dra. Marta Simarro Rueda, por su constante ayuda y estímulo en todos los proyectos.

A todos los miembros del Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA), sin los cuales no hubiese sido posible la realización de este trabajo.

A todos los que de una alguna manera han apoyado y colaborado en la realización de esta Tesis.

A todos los voluntarios que han participado en esta cohorte. Entendieron en su momento, que los resultados obtenidos de este largo estudio revertirían fundamentalmente en una mejoría para su salud y para el resto de la población. Gracias a todos ellos por el tiempo dedicado.

DEDICATORIA

A Lucía, mi hija, la razón e ilusión de todo propósito.

A Fran, por su amor, confianza y motivación. Por permanecer a mi lado en los buenos y malos momentos y aportar la sensatez necesaria para superar las dificultades.

A mi familia, por su apoyo y cariño.

A mis amigos, por su ayuda, confianza y estímulo constante.

A los que ya no están, pero cuyo recuerdo permanece inalterable.

ÍNDICE

Página

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Mortalidad en el mundo.....	6
1.2. Mortalidad de causa cardiovascular.....	7
1.3. La diabetes mellitus como factor de riesgo cardiovascular	9
1.4. Prevalencia de la diabetes mellitus	14
1.5. Factores de riesgo relacionados con la diabetes mellitus	17
1.6. Factores de riesgo cardiovascular asociados a la diabetes mellitus ...	19
1.6.1 Hipertensión arterial.....	19
1.6.2 Dislipidemia.....	20
1.6.3 Obesidad.....	21
1.6.4 Tabaco.....	22
1.7. Complicaciones micro y macrovasculares en el paciente diabético	22
1.7.1 Enfermedad coronaria.....	25
1.7.2 Enfermedad cerebrovascular.....	26
1.7.3. Arteriopatía periférica.....	28
1.8. Categorías de mayor riesgo de diabetes (prediabetes).....	30
2. JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	34
2.1. Justificación.....	34
2.2. Hipótesis	35
2.3. Objetivos	35
2.3.1. Objetivo principal:	35
2.3.2. Objetivos secundarios:	36
3. MATERIAL Y MÉTODOS	37
3.1. Tipo de estudio.....	37

3.2.	Periodo de estudio	37
3.3.	Población de estudio	37
3.4.	Muestra de estudio	38
3.4.1.	Tamaño de la muestra	38
3.4.2.	Técnica de muestreo y elección de la muestra	38
3.4.3.	Captación de los participantes	46
3.4.4.	Criterios de inclusión y de exclusión	46
3.5.	Recogida de información	46
3.6.	Variables registradas	47
3.6.1.	Primer corte	47
3.6.2.	Segundo corte	56
3.6.3.	Variables analizadas	57
3.7.	Análisis estadístico	57
3.8.	Aspectos éticos	59
4.	RESULTADOS	60
4.1.	Características de la muestra inicial y valoración de las pérdidas en el primer corte	60
4.2.	Características de la muestra definitiva incluida en el presente estudio	60
4.3.	Descripción general de la muestra	61
4.4.	Valoración de las pérdidas durante el seguimiento	65
4.5.	Valoración de la DM tipo 2 en la muestra de estudio	68
4.6.	Diabetes mellitus tipo 2 y glucemia basal alterada en la muestra de estudio y su relación con los factores de riesgo y enfermedad cardiovascular	77
4.7.	Diabetes mellitus como factor predictor independiente de mortalidad	87

4.8. Diabetes mellitus y glucemia basal alterada como factores predictores independientes de mortalidad	92
5. DISCUSIÓN	97
5.1. Aspectos generales.....	97
5.2. Prevalencia de la diabetes mellitus y de la glucemia basal alterada en la provincia de Albacete.....	98
5.3. Relación de la diabetes mellitus y la glucemia basal alterada con otros factores de riesgo cardiovascular	102
5.4. Relación de la diabetes mellitus y la glucemia basal alterada con la morbimortalidad	103
5.5. Limitaciones y fortalezas del estudio.....	114
5.6. Consideraciones finales	114
6. RESUMEN	117
7. CONCLUSIONES	125
8. ANEXOS.....	126
8.1. Hoja de recogida de datos del primer examen.....	126
8.2. Información sobre el estudio	129
8.3. Modelos de Consentimiento Informado.....	132
9. BIBLIOGRAFÍA	134

ACRÓNIMOS, SIGLAS Y SÍMBOLOS

ACV: accidente cerebrovascular
ADA: American Diabetes Association
Apo: Apolipoproteína
ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II
cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
CI: cardiopatía isquémica
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
CLM: Castilla-La Mancha
CV: cardiovascular
DE: desviación estándar
DM: diabetes mellitus
EAP: enfermedad arterial de las extremidades inferiores
ECC: enfermedad cardíaca coronaria
ECG: electrocardiograma
ECV: enfermedad cardiovascular
FR: factor de riesgo
FRCV: factor de riesgo cardiovascular
GBA: glucemia basal alterada
GEVA: Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete
HbA1C: hemoglobina glicosilada
HR: *hazard ratio*
HTA: Hipertensión arterial
HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo
IAM: infarto agudo de miocardio
IC: intervalo de confianza
IDF: *International Diabetes Federation*
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMC: índice de masa corporal
INE: Instituto Nacional de Estadística
ITB: índice tobillo-brazo
ITG: intolerancia a la glucosa

mmHg: milímetros de mercurio

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *odds ratio*

PA: presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

PC: perímetro de cintura

RCV: riesgo cardiovascular

RR: riesgo relativo

SCA: síndrome coronario agudo

SED: Sociedad Española de Diabetes

SOG: sobrecarga oral de glucosa

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

kg: kilogramo

kg/m²: kilogramos divididos por la estatura en metros al cuadrado

km²: kilómetro cuadrado

m: metro

mg/dL: miligramos por decilitro

<: menor que

>: mayor que

≥: igual o mayor a

≤: igual o menor a

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Mortalidad en el mundo

A nivel mundial, se están produciendo cambios en las causas y edades de defunción, observándose en las últimas décadas un aumento en la esperanza de vida, principalmente en los países menos desarrollados, gracias a los progresos en la reducción de la mortalidad infantil y a la reducción de las muertes debidas a enfermedades infecciosas en los adultos. Dependiendo de la zona geográfica, pueden observarse etapas muy distintas de esta transición epidemiológica. En muchas zonas de África, las principales causas de mortalidad siguen siendo las enfermedades transmisibles y los trastornos maternos, neonatales y nutricionales. En cambio, en otros países más desarrollados, las enfermedades no transmisibles y los traumatismos constituyen la causa de más del 90% de los años de vida perdidos¹. En la actualidad, dos tercios de las muertes que se producen a escala mundial son debidas a enfermedades no transmisibles², correspondiendo las tres primeras causas de muerte prematura a la cardiopatía isquémica (CI), las infecciones respiratorias del tracto inferior y los accidentes cerebrovasculares (ACV)¹.

En 2012, murieron en el mundo 56 millones de personas. Las enfermedades no transmisibles causaron más del 68% de las muertes en todo el mundo, lo que representa un aumento en comparación con el 60% registrado en el año 2000. Las cuatro entidades nosológicas principales de este grupo son las enfermedades cardiovasculares (ECV), el cáncer, la diabetes mellitus (DM) y las enfermedades pulmonares crónicas³. La DM ocupa el puesto decimoquinto en la clasificación de las causas de mortalidad a nivel mundial¹ y es probable que continúe estando entre las 20 principales causas de mortalidad mundial debido al rápido incremento que está experimentando en los últimos años.

1.2. Mortalidad de causa cardiovascular

Las ECV suponen la principal causa de enfermedad en el conjunto de las enfermedades no transmisibles y son la primera causa de morbilidad en el mundo. Las muertes por ECV afectan por igual a ambos géneros y, aunque tradicionalmente se asociaban a países occidentales, está aumentando exponencialmente su incidencia en los países menos desarrollados debido a la creciente y cada vez más precoz acumulación de factores de riesgo (FR) en sujetos más jóvenes con edades más bajas⁴.

Se calcula que en 2012 murieron a causa de las ECV 17,5 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la CI y 6,7 millones a los ACV, y más de tres cuartas partes se produjeron en los países menos desarrollados. Entre las personas menores de 70 años, 16 millones de defunciones fueron atribuibles a enfermedades no transmisibles, correspondiendo un 82% a los países menos desarrollados y un 37% tuvieron como causa las ECV⁵.

En Europa, las ECV son la primera causa de mortalidad entre hombres y mujeres, siendo responsables del 42% de las muertes (más de 4,35 millones de fallecimientos al año en los 52 Estados miembros de la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud [OMS] y más de 2 millones de defunciones en la Unión Europea)⁴. Además, las ECV representan la principal causa de invalidez y de disminución de la calidad de vida.

Las ECV constituyen la primera causa de muerte y hospitalización en España⁶. Según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE)⁷, las ECV causaron 117.484 defunciones en el año 2013; es decir, un tercio de los fallecimientos que se produjeron en nuestro país. Dentro de éstas, la CI continúa siendo la primera causa de defunción (33.413), seguida de los ACV (27.850). Por género, la primera causa de fallecimiento en hombres fue la CI (19.402) y los ACV (16.257) en mujeres, aunque en su conjunto la ECV es más letal en la mujer que en el hombre (casi un 9% más)⁸. Por

comunidades autónomas, las ECV fueron la principal causa de muerte en todas, excepto en Canarias, Cantabria, Cataluña, Comunidad de Madrid, Comunidad Foral de Navarra y País Vasco, en las que fueron los tumores, siendo el Principado de Asturias, Galicia, Castilla y León las que presentaron una tasa bruta de mortalidad de causa cardiovascular (CV) por 100.000 habitantes más elevada (393, 373 y 331, respectivamente), mientras que Canarias, Melilla y Madrid las que mostraron menores tasas brutas de mortalidad por esta causa⁷.

Aunque el término ECV se refiere a cualquier patología que afecte al corazón y/o los vasos sanguíneos, habitualmente se usa para referirse a aquellas enfermedades relacionadas con la aterosclerosis, centradas principalmente, por su frecuencia y gravedad, en la CI y los ACV. Entre los principales FR causales de la ECV destacan la hipertensión arterial (HTA), la DM, el hábito tabáquico, la obesidad, la inactividad física y la dislipidemia, además de la edad, el género masculino y la historia familiar. Es importante señalar la frecuente asociación entre ellos, lo que multiplica el riesgo cardiovascular (RCV), como exponen *Maiques et al*⁹, donde el 31% de los pacientes de 35-65 años que acuden a la consulta del médico de familia tienen dos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y un 6%, tres FRCV. También se ha observado una mayor prevalencia y asociación de los FRCV en enfermos que presentan alguna ECV¹⁰. No hay que olvidar, que un condicionante primordial del RCV se encuentra en la dieta no cardiosaludable.

Con respecto a la DM, las estadísticas globales de salud, en general, infraestiman el número de muertes debidas a esta enfermedad. Aproximadamente, 5,1 millones de personas entre 20 y 79 años fallecieron a causa de la DM en 2013¹¹, lo que representa el 8,4% de la mortalidad por todas las causas a nivel mundial entre las personas de este grupo de edad, y equivale a una muerte cada 6 segundos. Se prevé que la mortalidad global aumente, particularmente en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, donde la prevalencia de la enfermedad va aumentando. En la mayoría de los países desarrollados, la DM ocupa de la cuarta a la octava posición entre las causas oficiales de mortalidad. A esto se debe añadir el

impacto de la DM sobre la mortalidad CV, cerebrovascular y oncológica. Actualmente, en España, constituye la décima causa de muerte⁷.

En los últimos años, se está observando una reducción de la mortalidad CV debido principalmente a estrategias de salud pública, como el abordaje adecuado de los FRCV y de la ECV en la práctica clínica y una influencia más efectiva en los cambios de comportamiento saludables, como se muestra en un reciente estudio¹².

1.3. La diabetes mellitus como factor de riesgo cardiovascular

La DM no es una entidad nosológica única, sino un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan fundamentalmente por la hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción de insulina, de su acción o de ambas a la vez. La hiperglucemia crónica propia de la DM se asocia con daño, disfunción o fallo de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. La DM es la primera causa de insuficiencia renal terminal, amputación no traumática de extremidades inferiores y ceguera en los adultos en los países desarrollados^{13,14,15,16}.

Clásicamente se ha considerado a la DM, junto a la HTA, el colesterol total elevado y el consumo de tabaco, como uno de los FRCV mayores, y su presencia aumenta el riesgo de ECV de dos a cuatro veces, respecto a pacientes normoglucémicos¹⁷, incluso tras ajustar por otros FRCV clásicos¹⁸. En este sentido, las complicaciones CV atribuibles a la aterosclerosis son responsables del 80%¹⁹ de todas las causas de muerte en los pacientes diabéticos y representa más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas. Este aumento del riesgo de ECV es mayor en el caso de enfermedad coronaria que en el de enfermedad cerebrovascular, incluso con cifras elevadas de glucemia sin llegar a los límites diagnósticos de DM se relacionan con mayor riesgo de eventos coronarios^{20,21}. En el estudio INTERHEART²², de casos-contróles, realizado en 52 países, se evaluó la asociación de diferentes FRCV en 15.152 casos de infarto agudo de miocardio

(IAM) frente a 14.820 controles sanos, el diagnóstico de DM fue autocomunicado por el propio sujeto. En este estudio, la DM (*odds ratio* [OR]: 2,37; intervalo de confianza [IC] 99%: 2,07-2,71) junto con el tabaco (OR: 2,87; IC 99%: 2,58-3,19) y la relación apolipoproteína (apo) B/apo A1 (OR: 3,25; IC 99%: 2,82-3,76) fueron los factores que mostraron una mayor asociación con el IAM, observándose esta asociación tanto en hombres como en mujeres y en todos los grupos de edad. En un subestudio del INTERHEART²³, realizado en 15.780 pacientes con datos de hemoglobina glicosilada (HbA1C), que incluyó 1.993 diabéticos, se valoró su asociación con el IAM y tras ajustar por edad, género y otros FRCV (incluida DM) se observó una asociación significativa de los sujetos en el quintil más alto de HbA1C (mayor que [$>$] 6,1%) frente a los del quintil más bajo (menor que [$<$] 5,4%) con el IAM (OR: 1,55; IC 95%: 1,37-1,75). Otro estudio similar de casos-control, el estudio INTERSTROKE²⁴, realizado en 22 países en el que se trataba de valorar la asociación de los FRCV con el ictus isquémico y hemorrágico, se estudiaron 3.000 casos (2.337 ictus isquémicos y 663 hemorrágicos) frente a 3.000 controles, y también se observó una asociación significativa de la DM con los ictus (OR: 1,36; IC 99%: 1,10-1,68), en este caso fue menor que la observada con otros FR clásicos como HTA (OR: 2,64; IC 99%: 2,26-3,08), tabaco (OR: 2,09; IC 99%: 1,75-2,51) o la relación apoB/apoA1 (OR: 1,89; IC 99%: 1,49-2,40).

Seshasai *et al*²⁵, en un estudio reciente, valoraron la relación de diabéticos y no diabéticos con la mortalidad total y la mortalidad CV, en 820.000 sujetos de 97 países. Tras ajustar por edad, género, tabaco y el índice de masa corporal (IMC), la *hazard ratio* (HR) de los diabéticos comparado con el de los no diabéticos fue de 1,80 (IC 95% 1,71-1,90) para la mortalidad total y de 2,32 (IC 95% 2,11-2,56) para la mortalidad vascular. Los sujetos diabéticos mayores de 50 años murieron unos 6 años antes que los no diabéticos, teniendo en cuenta las causas globales de mortalidad, donde la mortalidad no CV contribuye con casi un 40%.

Para valorar el RCV, en un período de tiempo determinado, las sociedades científicas, basadas en estudios epidemiológicos, proponen la utilización de tablas de riesgo. Cuando un paciente ya tiene enfermedad clínica

diagnosticada, por ejemplo CI o ACV, estos pacientes son considerados de riesgo muy elevado y en ellos no es preciso utilizar las tablas de riesgo, ya que este grado de riesgo representa la máxima categoría del mismo. En este sentido, se ha llegado a considerar al paciente diabético como “equivalente coronario”, es decir, con un nivel de riesgo similar al del paciente no diabético que ha tenido un evento coronario previo, considerándose por lo tanto como prevención secundaria. El debate se inició con el estudio de *Haffner et al*²⁶, en el que los autores concluyeron que el riesgo de los diabéticos era similar al de pacientes no diabéticos con un IAM previo. Más tarde, *Evans et al*²⁷ cuestionaron este aspecto, y posteriormente *Bulungahapitiya et al*²⁸ en un metaanálisis hallaron que los diabéticos sin IAM tienen un riesgo un 43% menor de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no diabéticos con IAM previo. Analizando los datos por género, *Hu et al*²⁹ observaron que las HR de mortalidad coronaria fueron en los hombres 2,11 (IC 95%: 1,70-2,63), 3,97 (IC 95%: 3,50-6,41) y 6,41 (IC 95%: 4,69-8,76) veces superiores en presencia de diabetes, IAM o ambas y de 4,89 (IC 95%: 3,84-6,24), 2,46 (IC 95%: 1,85-3,26) y 9,42 (IC 95%: 5,75-15,40) en mujeres, concluyendo que la asociación con la mortalidad coronaria es superior en la DM que en el IAM sólo en mujeres. En otro estudio de *Hu et al*³⁰ se evaluó el efecto de la duración de la diabetes, considerando 15 años de evolución como punto de corte, y se observó un mayor riesgo de mortalidad en mujeres con diabetes de larga evolución que con IAM previo. Aunque en estudios posteriores no se ha podido precisar con exactitud el corte en los años de evolución de la DM³¹, sí se ha demostrado un incremento del riesgo de mortalidad coronaria cuanto mayor es la duración de la enfermedad, estimándose la HR de 1,86 (IC 95%: 1,17-2,93) por cada década transcurrida desde el diagnóstico de la enfermedad³².

En nuestro medio, un estudio reciente (REGICOR-GEDAPS)³³ concluye que el diabético tipo 2 tiene menos riesgo de desarrollar enfermedad coronaria que el paciente que ya ha padecido un IAM previo, apreciándose un mayor riesgo entre los diabéticos de más de 8 años de evolución, los que tienen una HbA1c mayor del 7% y los que usan insulina, pero siempre con un riesgo menor que los pacientes que han sufrido un IAM previamente.

Aunque no hay un consenso sobre si considerar a la DM como una enfermedad a la que se deban aplicar criterios de prevención secundaria o no, las diferentes sociedades científicas sí consideran al diabético de riesgo elevado y proponen objetivos de control, tanto de las cifras de glucemia como de los FRCV presentes, más estrictos. La Sociedad Española de Hipertensión Arterial, basada en las recomendaciones de la *European Society of Hypertension* y de la *European Society of Cardiology*³⁴, considera a todos los hipertensos diabéticos de alto riesgo e incluso a los sujetos con presión normal-alta, si son diabéticos, también los considera de alto riesgo, y proponen en estos pacientes plantearse el tratamiento con fármacos; en este sentido, las últimas recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA)³⁵ y de la Sociedad Española de Diabetes (SED)³⁶, proponen objetivos de control de presión arterial sistólica (PAS) < 140 milímetros de mercurio (mmHg) y de diastólica (PAD) < 90 mmHg, y valorar objetivos más estrictos (< 130/80 mmHg) según la edad y comorbilidades asociadas. En las recientes recomendaciones europeas de prevención cardiovascular³⁷, donde han intervenido nueve sociedades científicas europeas, se considera de muy alto riesgo al paciente con diabetes tipo 2 con uno o más FRCV o lesión de órgano diana y aconsejan iniciar el tratamiento en aquellos pacientes con cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) igual o mayor a (\geq) 70 miligramos divididos por decilitro (mg/dL) (objetivo cLDL < 70 mg/dL).

En el caso de la prevención primaria, tampoco existe un consenso sobre qué tabla de riesgo utilizar. La mayoría de las tablas están basadas en la cohorte del estudio de *Framingham*^{38,39,40} que calcula el riesgo de sufrir un evento coronario en los siguientes 10 años. En ella se valoran la edad y el género y los FRCV más relevantes (PAS, tabaco, DM, colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] y la presencia o no de hipertrofia del ventrículo izquierdo [HVI] valorado en electrocardiograma [ECG]). El problema es que sobreestima el RCV en los países del sur de Europa, que tienen una menor incidencia de eventos coronarios. Por ello, se han elaborado unas tablas calibradas basada en la prevalencia de FRCV e incidencia de ECV en nuestra población (REGICOR)⁴¹, aunque no tienen en cuenta la HVI para estratificar el riesgo. Posteriormente se presentaron las

tablas de cálculo de RCV procedentes del estudio DORICA⁴², basadas en datos de prevalencia de los FRCV independientes (consumo de tabaco, HTA, hipercolesterolemia y DM) y la incidencia de acontecimientos coronarios en la población española para estimar el riesgo coronario a 10 años. Las aportaciones de este nuevo modelo en población española se fundamentan en una base poblacional y geográfica más amplia (conjunto de datos configurado por estudios epidemiológicos, nutricionales y de factores de riesgo cardiovascular de carácter transversal, realizados entre 1990 y 2000 sobre muestras aleatorias representativas de nueve Comunidades Autónomas), un cálculo final de riesgo alto por encima del 20%, la ponderación aislada del cHDL, la estimación del grado de HTA a partir de la PAS y PAD y la consideración de los pacientes diabéticos con un modelo específico, ajustado a su mayor riesgo.

En Europa se ha propuesto la utilización de una tabla que calcula el riesgo de mortalidad cardiovascular, la tabla SCORE⁴³, en la que se valoran edad y género y algunos FRCV (PAS, tabaco y colesterol total o cociente colesterol total/ cHDL), pero no se tiene en cuenta la enfermedad subclínica ni la DM. Esta tabla considera al diabético como de alto riesgo y propone multiplicar en estos pacientes el riesgo obtenido por cinco en la mujer y por tres en el hombre.

Basado en el estudio UKPDS⁴⁴, se ha elaborado una función de riesgo específica para diabéticos, que tiene la ventaja de considerar los años de evolución de la diabetes y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), valorando también el cHDL y la fibrilación auricular, y proporciona el riesgo coronario y el riesgo cerebrovascular, pero no está validada en nuestro país.

En 2008, se realizó una nueva revisión de la propuesta de *Framingham* realizada por *D'Agostino et al*⁴⁵, para mejorar la estimación del RCV en las poblaciones en las que se sobreestimaba, como en España, donde ya ha sido valorada recientemente, concluyendo que puede ser utilizada en atención primaria para el cálculo del riesgo cardiovascular⁴⁶. Actualmente, la ecuación ERICE⁴⁷, con datos provenientes del análisis conjunto de siete cohortes

españolas de población de mediana edad y anciana está pendiente de validación.

Independientemente de la tabla elegida, el objetivo final es identificar a los pacientes con más alto RCV, y establecer medidas encaminadas a la disminución de dicho riesgo controlando los FRCV y sus complicaciones y/o tratando de revertir el daño vascular ya existente, realizando un abordaje global, más allá del control glucémico⁴⁸.

1.4. Prevalencia de la diabetes mellitus

Los datos epidemiológicos actuales acerca de la DM a nivel mundial muestran que se trata de una enfermedad en auge y una de las principales epidemias del siglo XXI, en paralelo a la epidemia de la obesidad. La variabilidad de prevalencia entre las distintas zonas geográficas es alta, y generalmente las poblaciones con un estilo de vida más urbano y “occidentalizado” son las más afectadas. A pesar de estas diferencias, la DM puede hallarse, en mayor o menor medida, en casi todas las regiones del planeta, por lo que conocer su impacto epidemiológico es importante para conseguir una buena planificación de los recursos sanitarios en el futuro.

Según la *International Diabetes Federation* (IDF)¹¹, la prevalencia mundial de diabetes en 2013 se situó en torno al 8,3%, lo que supone 382 millones de personas entre 20 y 79 años viviendo con la enfermedad. En la actualidad, el grupo de edad comprendida entre los 40 y los 59 años es el que presenta mayor número de casos de DM, con 184 millones de individuos, y el 80% de ellos vive en países con ingresos medios o bajos. Pero el incremento de prevalencia que se espera en los próximos años se producirá sobre todo en el grupo de población más anciana (edad superior a 65 años). Son los países considerados en vías de desarrollo económico en los que se prevé una mayor incidencia en el futuro debido a la progresiva occidentalización del estilo de vida de estas regiones menos industrializadas. Las previsiones actuales podrían quedarse incluso cortas si tenemos en cuenta que la prevalencia de

obesidad, factor de riesgo para el desarrollo de DM, aumentará de forma considerable hasta el año 2030.

Se ha observado una pequeña diferencia en cuanto a prevalencia entre ambos géneros, con aproximadamente 14 millones más de hombres que de mujeres con diabetes. En todo el mundo, los estudios han demostrado consistentemente el impacto desproporcionadamente grave de la diabetes en muchos pueblos indígenas, llegando al 30% en los aborígenes australianos y al 40% en los sioux de América del Norte. Además, los pueblos indígenas de las islas del Pacífico tienen los índices más elevados de prevalencia de diabetes a nivel mundial. El estudio de las causas de esta alta prevalencia es de gran utilidad para investigar la etiopatogenia de la enfermedad en general. Sin embargo, algunas poblaciones que todavía viven con un estilo de vida muy tradicional tienen una prevalencia relativamente baja, así entre los aymara de Chile la prevalencia de la diabetes es de sólo del 1%, en comparación con la estimación nacional que es del 10,4%. Las prevalencias más bajas se han visto en países como Gambia y Malí, con tasas inferiores al 2%. Según los resultados de la encuesta nacional NHANES III (EE.UU)⁴⁹, la prevalencia global de DM tipo 2 en la población de 40-74 años fue del 14,3%, sin diferencias de género.

En Europa, la mayoría de países europeos presentan una prevalencia de DM y prediabetes moderada o baja (menor del 10% en personas menores de 60 años, y entre el 10 y el 20% en los individuos de entre 60 y 80 años), según concluye el estudio DECODE⁵⁰. En general, la incidencia anual de DM tipo 2 en diferentes estudios realizados en la población europea oscila entre 1,2 y 10,8 casos/1.000 personas y año. En la cohorte del estudio Verona⁵¹ se describió una prevalencia del 2,61%, con un incremento desde los 35 hasta los 75-79 años.

En nuestro país, se han realizado varios estudios de ámbito local, provincial o autonómico sobre la prevalencia de DM tipo 2, con tendencia al aumento progresivo a lo largo de las últimas dos décadas. El estudio sobre dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en España (DRECE),

iniciado en 1991 y cuya cohorte continua en seguimiento en la actualidad, obtuvo una prevalencia del 8,3% en el subestudio DRECE II (1996)⁵². En Lejona (Vizcaya)⁵³, se realizó un estudio transversal con una muestra de 862 habitantes, mayores de 30 años y seleccionados aleatoriamente, entre los años 1984 y 1985, observando una prevalencia del 6,4%. Otro estudio transversal descriptivo realizado en León⁵⁴ en población adulta mayor de 18 años, con encuesta y recogida de distintas variables, expuso una prevalencia del 5,6% y el estudio poblacional de prevalencia de DM realizado en Aragón por *Tamayo et al*⁵⁵ entre los años 1993 y 1994, señaló una prevalencia de DM del 6,1%.

En estudios posteriores, se observó una mayor prevalencia, así un estudio transversal realizado en Cataluña⁵⁶ presentó una prevalencia del 10,3%, similar a la obtenida en el estudio de *Botas et al* (Asturias)⁵⁷, que fue del 9,9%, la cual a su vez fue casi idéntica a la obtenida en un estudio de corte transversal realizado en Albacete (9,8%)⁵⁸, parte de cuya muestra servirá para responder a los objetivos planteados en esta tesis. Otro estudio realizado en Gerona (Cataluña)⁵⁹, en una muestra de 1740 habitantes con edades comprendidas entre 25 y 74 años, expuso una prevalencia del 13% y sobresale el estudio de Guía (Gran Canaria)⁶⁰, en 2001, donde se describió una prevalencia del 18,7%, la mayor de toda Europa, destacando que en esta Isla hay muy poca población foránea. En el estudio de Telde⁶¹, realizado también en la Isla de Gran Canaria, se detectó una prevalencia del 13,2%.

*Medrano et al*⁶², en un metaanálisis, recogió datos de 48 estudios transversales realizados entre 1990-2003 en la población española, en los que se observó una prevalencia de DM del 12,5% en hombres y del 7,9% en mujeres. El estudio ERICE⁶³, que incluyó datos de ocho estudios transversales realizados entre 1992 y 2001, mostró una prevalencia del 6,2%, observando que la DM era más prevalente en el área mediterránea (7,8%). En el estudio DORICA⁴², que valoró muestras aleatorias representativas de nueve comunidades autónomas entre 1990 y 2000, se apreció una prevalencia del 5,3% en hombres y del 2,4% en mujeres. El estudio DARIOS⁶⁴ con datos de 11 estudios poblacionales españoles más recientes (2000-2010), encontró una prevalencia total de diabetes del 16 % en hombres y del 11 % en mujeres.

Un estudio más actual y representativo de todo el territorio nacional, el estudio di@bet.es⁶⁵, obtuvo una prevalencia de DM del 13,8% (IC 95 %: 12,8-14,7), en sujetos mayores de 18 años. Otro estudio actual, el Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA)⁶⁶, describió la frecuencia y distribución de los principales componentes de la historia natural de la enfermedad cardiovascular. Es un estudio transversal de la población no institucionalizada de 18 y más años; en concreto se recogió información de 11.991 personas en el periodo de junio de 2008 a octubre de 2010, con una prevalencia de DM del 6,9%.

Como se ha descrito en este apartado, en las últimas dos décadas se ha publicado un gran número de estudios sobre la prevalencia de la DM, pero hay que tener en cuenta sus limitaciones, sobre todo en cuanto a la técnica de detección manejada y diferencias en los criterios diagnósticos utilizados, debido a su actualización en el año 1997, año en el que el punto de corte diagnóstico para la glucemia basal descendió de 140 a 126 mg/dL (ADA), con las consecuentes diferencias en las tasas de prevalencia. En la gran variabilidad encontrada en la prevalencia de DM tipo 2 influyen además diferencias en cuanto a longevidad entre las distintas poblaciones, grado de urbanización, factores del estilo de vida como dieta y ejercicio físico, nutrición en el período fetal/neonatal, historia familiar de DM y raza. Asimismo, son importantes las diferencias metodológicas entre los diferentes estudios publicados hasta ahora, ya que algunos resultados proceden de encuestas y registros y otros son extrapolaciones nacionales de estudios locales.

1.5. Factores de riesgo relacionados con la diabetes mellitus

Los principales FR para el desarrollo de la DM tipo 2 incluyen la edad avanzada, la raza, la historia familiar de DM, el nivel socioeconómico, la obesidad y el estilo de vida occidental (básicamente, dieta hipercalórica e inactividad física)⁶⁷.

Algunas razas presentan mayor predisposición a padecer DM tipo 2 (afroamericanos, latinos, americanos nativos, asiáticos y etnias de las Islas del Pacífico), mientras que otras etnias están relativamente protegidas, como la melanesia^{68,69}. Además, en cada raza hay distintos grados de predisposición genética: el antecedente familiar de DM tipo 2 confiere mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Tener un familiar de primer grado con DM tipo 2 eleva el riesgo hasta un 40%, y tener un hermano gemelo univitelino confiere una probabilidad de hasta un 100%⁶⁷. Este aumento del riesgo se debe a la combinación de herencia genética y estilos de vida compartidos.

Asimismo, parece existir una asociación inversa entre el nivel socioeconómico y la prevalencia de DM tipo 2: un menor nivel socioeconómico (medido a través de los ingresos económicos y los niveles de educación o de empleo) se asocia a una mayor prevalencia de DM, a un peor control glucémico y a mayor presencia de complicaciones microvasculares, además de estar relacionado con mayores tasas de mortalidad y de ECV^{70,71}.

Dos FRCV estrechamente relacionados con la DM tipo 2 son, sin duda, la obesidad y la inactividad física. Tanto el IMC elevado como la obesidad, especialmente la de tipo central o abdominal medida por el perímetro de cintura, se asocian a la enfermedad; así, el riesgo de padecer DM aumenta de forma lineal al aumentar el IMC, y en mujeres este aumento en el riesgo empieza con un IMC considerado como normal (22 kilogramos divididos por la estatura en metros al cuadrado [kg/m^2]). Se ha comprobado que dos de cada tres individuos con DM tipo 2 tienen un IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$. Por su parte, la ganancia de peso, incluso en niveles de IMC normales, es un factor de riesgo para la aparición de diabetes en el adulto¹³. La importancia de la inactividad física en el desarrollo de intolerancia a la glucosa y DM ha sido demostrada en múltiples estudios^{72,73,74,75}. Además de la conocida relación existente entre obesidad e inactividad física, es importante destacar el efecto aditivo que presentan entre sí⁷⁶.

1.6. Factores de riesgo cardiovascular asociados a la diabetes mellitus

1.6.1. Hipertensión arterial

El binomio HTA-DM condiciona un peor pronóstico de estos pacientes. Por un lado, la presencia de DM aumenta el riesgo cardiovascular del paciente con HTA, y por otro, esta condiciona el desarrollo de complicaciones a nivel de órganos diana y una mayor morbimortalidad en el paciente diabético. Se estima que la prevalencia de HTA en los diabéticos es dos veces más frecuente que en los no diabéticos y las personas hipertensas tienen una probabilidad superior al doble de presentar DM que las normotensas⁷⁷. Asimismo, en el momento del diagnóstico el 50% de los diabéticos tienen HTA⁷⁸.

El control adecuado de la PA consigue efectos más importantes que el control de la glucemia para controlar la morbimortalidad asociada a la DM, principalmente sobre las complicaciones macrovasculares. El tratamiento intensivo de la HTA reduce la mortalidad y los eventos cardiovasculares un 25% y frena la progresión de la nefropatía y retinopatía diabéticas, como demostró el estudio UKPDS⁷⁹.

Es importante señalar que la HTA asociada a la DM presenta ciertas características que debemos tener en cuenta a la hora del diagnóstico, evaluación y seguimiento del paciente diabético, tales como mayor labilidad de las cifras de PA, propensión aumentada a la hipotensión ortostática secundaria a la neuropatía autonómica, PA de difícil control y un patrón circadiano *non-dipper* (factor de riesgo independiente de ECV). Todo esto, hace importante que las medidas de PA se ajusten a los protocolos de medida correcta, a veces realizando mediciones ortostáticas, y en muchas ocasiones medidas ambulatorias monitorizadas de la PA, que nos proporcionen información de las cifras de PA durante 24 horas. El diagnóstico de HTA debe basarse en al menos 2 tomas por visita, como mínimo en 2 ó 3 visitas, realizándose con cifras medias de PA $\geq 140/90$ mmHg^{34,36}, según las últimas guías de práctica clínica.

Actualmente, no se dispone de evidencia suficiente para establecer cifras concretas de PA como puntos de corte para el diagnóstico y objetivos de control en el paciente diabético. Los estudios clásicos (HOT, HOT-DM, UKPDS-38, SYS-EUR, MICHOHOPE y ABCD)^{79,80,81,82,83} no han mostrado evidencias claras para definir el umbral de 130/80 mmHg, y otros estudios posteriores (ADVANCE, INVEST y ACCORD)^{84,85,86} demostraron que cifras de PA menores de 120/80 mmHg aumentan el riesgo de episodios cardiovasculares.

1.6.2. Dislipidemia

Es frecuente que la dislipidemia, al igual que la HTA, esté presente ya en el momento del diagnóstico de la DM tipo 2, especialmente en pacientes con obesidad central y resistencia a la insulina⁸⁷. La dislipidemia diabética es un fenómeno complejo relacionado fundamentalmente con la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la alteración en el metabolismo de los ácidos grasos. Esta dislipidemia diabética presenta unas características distintas a la del no diabético, debido a que la insulinoresistencia e hiperinsulinemia producen un aumento de ácidos grasos libres, que hacen que aumente la síntesis de triglicéridos que se incorporan a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y de apo B-100. Así, las concentraciones de colesterol total y cLDL no suelen estar aumentadas en estos pacientes con respecto a la población general no diabética. El patrón lipídico característico de la DM tipo 2 consistiría, pues, en un descenso de la concentración del cHDL, aumento de las partículas ricas en triglicéridos (VLDL) y sus remanentes, así como presencia de partículas LDL pequeñas y densas⁸⁸, y aumento de la lipemia posprandial, configurando todo ello una elevada capacidad aterogénica. Otros hallazgos comunes, como se ha comentado, son aumento en la concentración de la apo B, en general por encima de 120 mg/dL, aumento en el colesterol transportado en las partículas remanentes de las VLDL y aumento en la actividad enzimática de la proteína transferidora de ésteres de colesterol y de la lipoproteínlipasa⁸⁹.

La Guía Europea sobre Prevención de la Enfermedad Vascular³⁷ y la SED³⁶, establecen como necesaria la prevención temprana e intensiva en pacientes con DM tipo 2, mediante tratamiento hipolipemiente independientemente de las concentraciones basales de cLDL y con objetivos más exigentes en el control de los parámetros lipídicos que intervienen en la dislipidemia aterogénica. Para pacientes con DM tipo 2 que presentan ECV manifiesta o enfermedad renal crónica y tienen uno o más de los demás FRCV, el valor óptimo de cLDL debe ser < 1,8 mmol/l (aproximadamente 70 mg/dL).

1.6.3. Obesidad

La obesidad es el exceso de peso por acumulación de grasa corporal, lo que comporta un aumento del RCV y de DM tipo 2⁹⁰. Se sabe que la grasa, sobre todo la visceral, induce resistencia a la insulina produciendo un estado de hiperinsulinemia que mantenida en el tiempo origina una intolerancia a la glucosa y finalmente DM tipo 2. Uno de los factores más importantes en su desarrollo es la duración de la obesidad⁹¹. El estudio di@bet.es⁶⁵ describe una prevalencia de obesidad en la población mayor de 18 años normoglucémica del 23,2% y un 50,2% de obesidad en personas con diabetes conocida. La obesidad abdominal fue del 33,1% en sujetos normoglucémicos y del 68,1% en pacientes con diabetes conocida. Entre el 60 y el 90% de los pacientes con DM tipo 2 presentan obesidad⁹² y a su vez la DM tipo 2 es más frecuente entre los obesos, estimándose en una prevalencia del 17,8% en pacientes con sobrepeso y del 34,8% en los obesos⁹³.

La circunferencia o perímetro de cintura (PC) es la medida corporal con mejor correlación con el contenido de grasa abdominal perivisceral. Así, aquellos valores > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres son un predictor independiente de riesgo coronario, diabetes y mortalidad⁹⁴. En un estudio de cohortes prospectivo en pacientes con aterosclerosis manifiesta, el incremento de una desviación estándar en el perímetro de cintura mostraba una importante asociación con la incidencia de DM tipo 2 en hombres (HR: 2,45; IC 95%: 1,97-3,04) y en mujeres (HR: 1,77, IC 95%: 1,38-2,26)⁹⁵.

1.6.4. Tabaco

Algunos estudios han señalado una prevalencia estimada de consumo de tabaco entre los pacientes con DM tipo 2 similar a la población general⁹⁶. Los efectos adversos del tabaquismo (espasmo arterial, disminución del cHDL, incremento de la agregación plaquetaria y la hipoxia tisular) son responsables de la enfermedad aterosclerótica, pero también aceleran el desarrollo y curso evolutivo de las complicaciones^{97,98}. Así, el tabaquismo actúa como FRCV incrementando el riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares⁹⁹, sobre todo nefropatía y neuropatía. Además, la prevalencia de ECV es tres veces mayor en pacientes con DM¹⁰⁰ y se ha demostrado que el hábito tabáquico representa un factor aditivo en el incremento de la morbilidad y mortalidad prematura de origen cardiovascular en la población diabética^{101,102}. Por otro lado se debe señalar que el tabaco es un FR independiente para la aparición de DM tipo 2¹⁰³, causando resistencia a la insulina en personas fumadoras con normopeso. Por todo ello, el abandono de este hábito es esencial para disminuir el RCV en el paciente diabético. Así, el consejo para dejar de fumar debe ser una intervención prioritaria en el momento del diagnóstico de la DM tipo 2, ya que se ha demostrado eficaz, siendo el abandono del consumo de tabaco la intervención más coste-efectiva en la DM¹⁰⁴.

1.7. Complicaciones micro y macrovasculares en el paciente diabético

Se estima que por cada 1% de incremento de la HbA1C, se aumenta alrededor del 18% el RCV¹⁰⁵. A esto se añade que el aumento del RCV en los pacientes diabéticos viene determinado por la presencia de otros FRCV, como la HTA, y las alteraciones lipoproteicas propias de los pacientes diabéticos. Sin embargo, es la diabetes *per se*, y más específicamente la hiperglucemia, la que desempeña un papel crucial en el desarrollo y progresión de la aterogénesis, alterando tanto la función plaquetaria y su interacción con la fibrina como

favoreciendo un estado de hipercoagulabilidad, lo que conduce a una mayor predisposición a la formación y persistencia de trombos. Además, la hiperglucemia también es responsable de la respuesta inflamatoria que conduce a la resistencia a la insulina y a la disfunción de las células β . El aumento del estrés oxidativo y la glucotoxicidad activan las funciones inflamatorias de las células endoteliales, deterioran la sensibilidad a la insulina y aceleran la pérdida de células β . Todo esto contribuye al desarrollo de las complicaciones micro y macrovasculares.

Las complicaciones microvasculares engloban la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética, y habitualmente son asintomáticas. Las complicaciones macrovasculares incluyen las manifestaciones clínicas de la aterotrombosis (macroangiopatía de las arterias de mediano y gran calibre), es decir, la enfermedad cardíaca coronaria (ECC), la enfermedad cerebrovascular y la arteriopatía periférica. Es conocido que en los pacientes con DM la placa de ateroma tiene un inicio más temprano y una evolución más agresiva, de modo que la DM representa un modelo acelerado de aterosclerosis¹⁰⁶.

Las ECV son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos. El 80% de la mortalidad en estos pacientes es atribuible a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad¹⁹, siendo la enfermedad vascular diabética la responsable del incremento de la incidencia de enfermedad coronaria isquémica e IAM, así como el aumento del riesgo de fallo cardíaco (de dos a ocho veces) en comparación con pacientes no diabéticos. Todo esto reduce su esperanza de vida entre 5 y 15 años, dependiendo de la edad del diagnóstico.

Los estudios clínicos aleatorizados demuestran consistentemente que un buen control metabólico previene las complicaciones microvasculares de la DM. En cuanto a la enfermedad macrovascular, la evidencia es controvertida. En la DM tipo 2, aunque el UKPDS¹⁰⁷ no logró demostrar una reducción significativamente estadística de los eventos coronarios, un seguimiento observacional a los 10 años postintervención¹⁰⁸ sí demostró que el control intensivo temprano sobre la glucemia en pacientes con diabetes de reciente

diagnóstico produce una reducción de los episodios cardiovasculares a largo plazo (“efecto memoria”), añadido al beneficio microvascular. Sin embargo, otros estudios (ACCORD, ADVANCE y VADT)^{63,64,65} no muestran reducción significativa en los eventos cardiovasculares con el control intensivo de la glucemia, sin olvidar que son poblaciones con diabetes de mayor evolución que los participantes UKPDS.

*Ray et al*¹⁰⁹, en un metaanálisis (analizaron más de 33.000 pacientes procedentes de los estudios UKPDS, PROactive, ACCORD, ADVANCE, VADT), observaron un efecto protector del estricto control glucémico en enfermedad cardiovascular (OR: 0,85; IC 95%: 0,77-0,93) e infarto de miocardio no fatal (OR: 0,83; IC 95%: 0,75-0,93), por cada 1% de descenso de la HbA1C, sin beneficio en el ictus ni en la mortalidad total.

En el metaanálisis CONTROL¹¹⁰ (27.000 pacientes y 2.370 eventos vasculares de los ensayos ACCORD, ADVANCE, VADT y UKPDS), el control intensivo de la glucemia redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 9% (HR: 0,91; IC 95%: 0,84-0,99), fundamentalmente gracias a la reducción del 15% en el riesgo de infarto de miocardio (HR: 0,85; IC 95%: 0,76-0,94). No se apreció disminución ni de la mortalidad total ni de la cardiovascular. El grupo de tratamiento intensivo presentó un mayor porcentaje de episodios de hipoglucemia (HR: 2,48; IC 95%: 1,91-3,21). En resumen, los estudios epidemiológicos actuales no han podido demostrar el beneficio de mejorar el control glucémico para disminuir las complicaciones macrovasculares, por lo que para prevenir la enfermedad macrovascular en la DM tipo 2 es fundamental un abordaje temprano y multifactorial, que incluya todos los FRCV en su conjunto e individualizando los objetivos de control según las características de nuestros pacientes.

Debido a que la DM tipo 2 representa un modelo de aterosclerosis acelerada, se exponen a continuación las complicaciones macrovasculares, como expresión clínica más grave y fatal de esta enfermedad¹⁰⁶.

1.7.1. Enfermedad coronaria

En la actualidad, puede afirmarse que la DM incrementa el riesgo de desarrollar una ECV de dos a cuatro veces más que aquellos sujetos sin DM, siendo la ECC la primera causa de muerte entre los pacientes diabéticos²⁰, presentando además peor pronóstico que las personas normoglucémicas. Puede manifestarse en forma de angina, IAM o muerte súbita, aunque lo más habitual que curse de forma asintomática. Se han observado alteraciones electrocardiográficas sugestivas de ECC hasta el 16 % de los hombres y el 23% de las mujeres. En la mujer diabética, la protección relativa frente a la ECC desaparece y presenta el mismo o mayor riesgo que el hombre. Aproximadamente algo más del 20% de los pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) son diabéticos y un 22% de sujetos presentan DM tipo 2 tras el primer evento, por lo que alrededor de un 45% de los sujetos con SCA tienen diabetes¹¹¹.

No solo se ha comprobado un aumento de la mortalidad tras un IAM en los pacientes con diagnóstico establecido de DM, sino también en aquellos pacientes de nuevo diagnóstico. Este aumento de la mortalidad es causado principalmente por la presencia de ECC más difusa y extensa, una menor reserva vasodilatadora y actividad fibrinolítica y un aumento de la agregación plaquetaria junto con disfunción autonómica, a los que se añade la dificultad de realizar un diagnóstico correcto. No se debe olvidar, que el beneficio clínico de las terapias del tratamiento del SCA, incluidas la revascularización temprana, son al menos tan eficaces, si no más, en la población con DM como en la no diabética¹¹². Por tanto, en aquellos pacientes que presenten síntomas tanto típicos como atípicos o un ECG anormal en reposo, se debe siempre descartar la presencia de ECC. Por otra parte, en todo paciente con ECC es importante investigar la presencia de DM¹¹³.

1.7.2. Enfermedad cerebrovascular

La prevalencia de DM en pacientes con enfermedad cerebrovascular se estima entre el 15 y el 33% de los pacientes^{114,115}. Los diabéticos tienen una mayor susceptibilidad a la aterosclerosis, así como a la presencia de FRCV proaterogénicos como HTA y dislipidemia, por lo que la enfermedad cerebrovascular es una causa predominante de morbimortalidad a largo plazo en pacientes con DM tipo 2.

Se ha demostrado cómo la DM tipo 2 aumenta el riesgo de ACV¹¹⁶. En el *Strong Heart Study*¹¹⁷, la DM tipo 2 y las alteraciones en metabolismo de la glucosa incrementan el riesgo de ACV (HR: 2,05; IC 95%: 1,41-3,0 y HR: 1,17; IC 95%: 0,75-1,8. respectivamente), aunque en el caso de la alteraciones del metabolismo de la glucosa no fue estadísticamente significativo.

Como se ha comentado, el seguimiento observacional a los 10 años postintervención de los pacientes del estudio UKPDS¹⁰⁸, demostró una reducción del IAM y la mortalidad por cualquier causa con la terapia intensiva, pero no de ACV. En esta línea, tres ensayos clínicos (ACCORD, AVANCE y VADT)^{63,64,65} encontraron que no hay la evidencia suficiente para decir que la reducción de la glucemia a corto plazo disminuye los eventos macrovasculares, como el ACV en pacientes con DM tipo 2. Sin embargo, el estudio NOMAS¹¹⁸ mostró un aumento del riesgo de ACV en pacientes diabéticos con niveles elevados de glucemia basal (HR 2,7; IC 95%: 2,0-3,8), concluyendo sobre los beneficios del control de glucosa para la prevención primaria de ACV.

Las medidas de prevención de ACV deben estar basadas en una estrategia multifactorial, incluyendo el abordaje de HTA, dislipidemia, microalbuminuria, hiperglucemia y medicación antiplaquetaria. El estudio Steno-2¹¹⁹ valoró cómo el riesgo de ictus puede reducirse en pacientes con diabetes utilizando una terapia intensiva (estilo de vida, estatina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARA II] y antiagregantes), demostrando una reducción del

riesgo de ECV en un 60% (HR: 0,41; IC 95%: 0,25-0,67) y de un 57% respecto a la mortalidad por todas las causas CV (HR: 0,43; IC 95%: 0,19-0,94).

Actualmente, puede afirmarse que una reducción más agresiva de la PA en pacientes con diabetes disminuye la incidencia de ACV. El estudio ASCOT¹²⁰ evaluó los efectos de 2 estrategias de tratamiento antihipertensivo (amlodipino +/- perindropil) o (atenolol +/- tiazida) en la prevención de ECV en estos pacientes, siendo la reducción de la mortalidad y ACV mayor con amlodipino, observándose además una disminución de la incidencia de ECV totales y un 25% ACV mortales y no mortales.

Múltiples estudios han demostrado el beneficio del tratamiento con estatinas en pacientes diabéticos, así el estudio HPS¹²¹ y el CARDS¹²² evidenciaron una reducción del 25% y del 48% de ACV, respectivamente. El gemfibrozilo también ha demostrado una disminución del riesgo de ACV del 31% (estudio VA-HIT)¹²³. En cambio este efecto no ha sido demostrado con fenofibrato.

El beneficio de la terapia con aspirina en la prevención primaria de ECV, como el ACV, en pacientes con DM no está claro. Varios estudios en prevención primaria han incluido a pacientes con diabetes. Así, el metaanálisis *The Antithrombotic Trialists' Collaboration*¹²⁴ evaluó los efectos de la terapia con aspirina, observándose un efecto protector de la aspirina en pacientes de alto RCV, incluyendo los ACV entre los eventos estudiados. Actualmente, se considera razonable una dosis baja de aspirina (75-162 mg/día) para pacientes con DM y RCV alto, en prevención primaria. Por el contrario, no se recomienda aspirina para la prevención primaria en pacientes con DM tipo 2 con bajo RCV ya que el beneficio puede verse contrarrestado por el riesgo potencial de hemorragia. En pacientes diabéticos con RCV intermedio, se podría considerar una dosis baja de aspirina para la prevención CV^{125,36}.

En conclusión, un programa completo que incluya un control estricto de la HTA con IECA o ARA II y una estatina reduce el riesgo de ACV en personas con diabetes, sin embargo el papel de control de la glucemia es controvertido.

1.7.3. Arteriopatía periférica

La prevalencia estimada de enfermedad arterial de las extremidades inferiores (EAP) en la DM tipo 2 oscila entre el 11,3% y el 29% según los estudios¹²⁶. Esta amplia diferencia fue atribuida a diferencias en la edad, género, tiempo de evolución de la DM, método y/o criterio diagnóstico utilizado. La incidencia de EAP es, aproximadamente, cuatro veces mayor en pacientes con DM, en comparación con individuos no diabéticos, además la claudicación intermitente es de dos a tres veces más frecuente en los diabéticos^{127, 128}. En estos pacientes, el riesgo de EAP está relacionado con la edad, la duración de la DM y la presencia de neuropatía.

La EAP tiene a la DM como principal factor de riesgo y su diagnóstico indica la presencia de una aterosclerosis sistémica que comporta un RCV adicional en estos pacientes, lo cual lleva a realizar un tratamiento intensivo de los FRCV; en el estudio UKPDS, el riesgo de aparición de EAP aumentaba un 28% por cada 1% de incremento de la HbA1C¹²⁹.

El índice tobillo-brazo (ITB) es el principal método diagnóstico no invasivo utilizado en el diagnóstico de la EAP¹³⁰. Se recomienda realizarlo en poblaciones con alto riesgo de padecer ECV. A su vez es un marcador importante de la ECV y predice episodios CV y mortalidad. El ITB es el cociente entre la presión sistólica del tobillo más elevada y la presión braquial más elevada, aunque algunos estudios han descrito mayor sensibilidad con la presión más baja en las arterias de ambos tobillos¹³¹. La detección tras el ejercicio parece especialmente útil cuando el ITB en reposo es normal pero hay sospecha clínica. Los factores de riesgo son los típicos de la enfermedad aterosclerótica, entre ellos los FRCV tradicionales como HTA, DM, dislipidemia (colesterol total elevado y cHDL disminuido) y hábito tabáquico. En la DM tipo 2, la duración y la gravedad afectan al nivel de riesgo de la EAP. En el estudio de Carbayo et al¹³², se describió una prevalencia de ITB < 0,9 en el 17,7% de pacientes con DM, mostrando la consistencia de estos datos con otros ya publicados y reafirmando que la DM representa un modelo acelerado de aterosclerosis y las importantes consecuencias, tanto fatales como no fatales,

que este modelo comporta. Además, cabe destacar que este estudio demuestra la importancia del ITB como factor de riesgo independiente en la mortalidad por todas las causas y en la combinación morbilidad CV y mortalidad total durante un seguimiento de 10,8 años en sujetos que no padecían ECV previa. En cuanto al hábito tabáquico, varios estudios lo describen como el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo y exacerbación de EAP^{133,134}.

Dada la etiología común de la aterosclerosis periférica que ocurre en diferentes áreas vasculares, la presencia de esta enfermedad en un área aumenta la frecuencia de enfermedad sintomática y asintomática en otra. Así, la existencia de arteriopatía valorada mediante el ITB es un marcador de aumento del riesgo de ECV. *Doobay et al*¹³⁵, en un metaanálisis que incluía siete estudios con un total de 28.679 sujetos procedentes de población general, estimaron una especificidad de ITB bajo para coronariopatía, enfermedad cerebrovascular y mortalidad cardiovascular del 92,7, 92,2 y 87,9%, respectivamente.

La isquemia crítica es un marcador para aterosclerosis grave y generalizada con un riesgo tres veces mayor de futuro IAM, ACV y muerte cardiovascular en comparación con los pacientes con claudicación intermitente¹³⁶. En estos pacientes la amenaza más urgente consiste en la viabilidad de las extremidades.

Los pacientes con EAP requieren para el tratamiento y control de los FRCV asociados ser considerados como prevención secundaria, debido al alto riesgo de sufrir otras ECV, como se ha descrito. En primer lugar, se debe recomendar un cambio en el estilo de vida, centrado en el ejercicio diario, abandono del hábito tabáquico, IMC <25 kg/m² y dieta mediterránea¹³⁷ y valorar tratamiento farmacológico adecuado para conseguir los objetivos de control¹³⁸: HbA1c < 7%; cLDL < 70 mg/dL, desde el estudio 4S¹³⁹ existen evidencias de que las estatinas mejoran el pronóstico CV en la EAP y sus posibles efectos positivos en la claudicación intermitente, además del efecto pleiotrópico de estos fármacos; PA igual o menor (\leq) a 140/90 mmHg, siendo

los IECA los fármacos que han demostrado un efecto beneficioso tanto en la reducción de la PA como de la ECV, aunque también pueden usarse ARA-II, calcioantagonistas, diuréticos y betabloqueantes, en relación a estos últimos, varios estudios han demostrado que no tienen un efecto negativo en la claudicación^{140,141}; individualizando estos objetivos en función del paciente. Ya se ha comentado la controversia existente sobre la necesidad de emplear antiagregación en el paciente con DM tipo 2 en prevención primaria, sin embargo, no hay dudas respecto a las recomendaciones donde incluyen la antiagregación en prevención secundaria en pacientes con DM y ECV³⁶. Así, los antiplaquetarios están indicados para mejorar la supervivencia libre de ECV en todo paciente con EAP¹³⁸.

El tratamiento de la EAP sintomática se divide en dos estrategias principales¹³⁸:

- Tratamiento conservador: el objetivo es mejorar los síntomas y aumentar la distancia de deambulación mediante terapia de ejercicio y fármacos.
- Tratamiento endovascular o cirugía vascular: depende fundamentalmente de las características anatómicas, comorbilidades, disponibilidad y experiencia local, así como de las preferencias del paciente. La revascularización es obligatoria en isquemia crítica y estaría indicada en lesiones aortoiliacas sin tratamiento conservador inicial extensivo. La amputación sería el último paso quirúrgico para resolver la isquemia irreversible de las extremidades. La terapia antiplaquetaria y anticoagulante tras la revascularización depende del procedimiento empleado.

1.8. Categorías de mayor riesgo de diabetes (prediabetes)

El Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus (*The Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus*)^{142,143} identificó a un grupo intermedio de personas cuyos niveles de

glucosa no cumplían con los criterios de diabetes, pero que, sin embargo, eran demasiado elevados como para ser considerados normales. Esta condición se define como glucemia basal alterada (GBA), con niveles de glucemia en ayunas de 100 mg/dL a 125 mg/dL, o intolerancia a la glucosa (ITG), con valores de la prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) a las 2 horas de 140 mg/dL a 199 mg/dL.

La GBA y la ITG no deben ser consideradas entidades clínicas en sí mismas, sino más bien un factor de riesgo de diabetes. Ambos estados se asocian con HTA, obesidad (especialmente abdominal o visceral), dislipidemia con hipertrigliceridemia y/o niveles bajos de colesterol transportado por las cHDL. En 2008, un Comité Internacional de Expertos¹⁴⁴ recomendó la HbA1C para el diagnóstico de la diabetes, con un umbral $\geq 6,5\%$, y varios estudios prospectivos han demostrado una asociación fuerte y continua entre HbA1C y diabetes ulterior, siendo razonable considerar un rango de HbA1C del 5,7 al 6,4% para identificar a las personas con alto riesgo de diabetes futura, un estado que se puede denominar “prediabetes”, en el que también se incluye a las personas con GBA y/o ITG. Desde el 2010, la ADA aprobó el uso de HbA1C para el diagnóstico de DM y prediabetes¹⁴⁵. Al igual que con las mediciones de la glucosa, el *continuum* de riesgo es curvilíneo, por lo que al aumentar el nivel de HbA1C, el riesgo de diabetes aumenta de forma exponencial.

Muchos de los estudios analizados anteriormente en el apartado “1.4 Prevalencia de la diabetes mellitus”, aportan datos de prevalencia de ITG entre el 10 y el 17% y de GBA de entre el 6 y el 12% en la población española, comparables a las referidas en otras poblaciones europeas, con una prevalencia de ITG y de GBA del 11,9 y 10,0%, respectivamente, según el estudio DECODE, o en Estados Unidos con un prevalencia de ITG del 15,8% y de GBA del 8,3% según la encuesta nacional NHANES III. Estas prevalencias, aparentemente, se han mantenido estables, hasta aplicar los criterios revisados de la ADA 2003, cuando se disminuyó el punto de corte para GBA de 110 a 100 mg/dL y la prevalencia de GBA se triplicó, hasta el 20-30%¹⁴⁶.

A medida que aumenta la edad, se produce un incremento progresivo de la prevalencia de diabetes. Lo mismo ocurre con las prevalencias de ITG y GBA, y la asociación de ambas supera a la de diabetes en todos los grupos de edad. En un reciente estudio de prevalencia de DM realizado en Castilla La Mancha¹⁴⁷, se observaron mayores OR según aumenta la edad en prácticamente todas las categorías diagnósticas, apoyando la hipótesis de la asociación de la diabetes y alteraciones del metabolismo de la glucosa, valorada anteriormente en diferentes estudios prospectivos, que han demostrado que tanto la ITG como la GBA son altamente predictivas de diabetes y su efecto es, además, acumulativo, siendo el riesgo máximo en los individuos con GBA e ITG combinadas.

Varios estudios han señalado el riesgo de complicaciones macrovasculares en estas categorías prediabéticas. Así, en el estudio *Whitehall*¹⁴⁸ se observó que el riesgo de mortalidad por enfermedad cardíaca era aproximadamente el doble en sujetos con ITG (definida como glucemia por encima del percentil 95). Además en este grupo, la edad, la PAS y alteraciones en el ECG (criterios *Whitehall*) fueron predictores de mortalidad por enfermedad coronaria. Sin embargo, un metaanálisis que recoge datos de 102 estudios prospectivos¹⁴⁹, la concentración de glucemia basal, en personas sin diagnóstico de DM, estuvo asociada con el riesgo de ECV de forma modesta y no lineal. En España, en el estudio Asturias⁵⁷, no se encontró un incremento de mortalidad en los sujetos con prediabetes frente al grupo control. Actualmente, el estudio PREDAPS¹⁵⁰, en desarrollo, pretende determinar el riesgo de desarrollo de diabetes y aparición de complicaciones vasculares en sujetos con prediabetes e identificar los factores asociados, comparando una cohorte de 1.184 sujetos con prediabetes y otra cohorte de 838 sujetos sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

Por tanto, parece claro que el estado de prediabetes se considera una condición asociada al desarrollo de DM tipo 2, sin conocer aún los factores que precipitan este cambio. En cambio, no hay acuerdo en cuanto a la relación de la GBA con la aparición de primeros episodios CV y su relación con la mortalidad.

Por todo ello, la justificación, hipótesis y objetivos se exponen en el siguiente apartado.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

No ofrece dudas que la diabetes mellitus tipo 2, al presentar una aterosclerosis acelerada, se considera predictora de morbilidad CV, pero no parece tan clara esta predicción en individuos con GBA.

Son numerosos los estudios de prevalencia de DM en España, con diferencias en los resultados obtenidos, como ya se ha comentado. Sin embargo, son escasos los estudios de cohortes de carácter prospectivo en población general realizados en el territorio nacional, cuya muestra haya sido obtenida por aleatorización y que evalúen el impacto de la DM en la ECV. Ningún estudio con este diseño, que se tenga conocimiento, ha sido realizado en Castilla-La Mancha (CLM). Por tanto, disponer de un estudio de cohortes en esta Comunidad Autónoma ayudaría a conocer las posibles complicaciones derivadas de la DM, y valorar su importancia como FRCV independiente de ECV y de mortalidad por todas las causas. Si los resultados de este estudio avalan la importancia tanto de la DM tipo 2 como de la GBA como predictores de morbilidad, estos datos servirían de apoyo a nuestro Sistema Autonómico de Salud para planificar la distribución de los recursos sanitarios y la programación de intervenciones eficaces en estos pacientes, con el fin de reducir sustancialmente la progresión y las complicaciones de una de las epidemias del siglo XXI.

Por todo ello, se ha considerado pertinente realizar el presente estudio cuyas hipótesis y objetivos se muestran a continuación.

2.2. Hipótesis

➤ Hipótesis nula:

La diabetes mellitus tipo 2 no influye en la aparición de primeros episodios de morbimortalidad, tanto de causa cardiovascular como de mortalidad por todas las causas, así como en el combinado morbilidad de causa cardiovascular y mortalidad por todas las causas.

➤ Hipótesis alternativa:

La diabetes mellitus tipo 2 sí influye en la aparición de primeros episodios de morbimortalidad, tanto de causa cardiovascular como de mortalidad por todas las causas, así como en el combinado morbilidad de causa cardiovascular y mortalidad por todas las causas.

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo principal:

- Valorar la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en la aparición de primeros episodios de morbimortalidad, tanto de causa cardiovascular como de mortalidad por todas las causas, así como en el combinado morbilidad de causa cardiovascular y mortalidad por todas las causas en una cohorte prospectiva de origen poblacional, tras 10,6 años de seguimiento.

2.3.2. Objetivos secundarios:

- Conocer la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en una muestra poblacional obtenida de modo aleatorio.
- Describir la relación de la diabetes mellitus tipo 2 con otros factores de riesgo cardiovascular.
- Conocer la prevalencia de la glucemia basal alterada en una muestra poblacional obtenida de modo aleatorio.
- Describir la relación de la glucemia basal alterada con otros factores de riesgo cardiovascular.
- Valorar la influencia de la glucemia basal alterada en la aparición de primeros episodios de morbilidad, tanto de causa cardiovascular como de mortalidad por todas las causas, así como en el combinado morbilidad de causa cardiovascular y mortalidad por todas las causas en una cohorte prospectiva de origen poblacional, tras 10,6 años de seguimiento.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

El diseño de este estudio es de tipo cohorte, se trata por tanto, de un estudio observacional, longitudinal, y prospectivo procedente de una muestra de población general española.

3.2. Periodo de estudio

Durante un seguimiento medio de 10,6 años [desviación estándar (DE)= 2,3] se han realizado dos exámenes: el primero entre los años 1992-1994 y el segundo entre los años 2004-2006.

3.3. Población de estudio

La población de estudio se constituyó basada en el censo de la provincia de Albacete de 1991, con habitantes con una edad igual o mayor a 18 años.

En 1991, la población de la provincia de Albacete estaba constituida por 342.677 habitantes¹⁵¹, lo que corresponde a una densidad de población de 23 habitantes/kilometro cuadrado (km^2), inferior a 78 habitantes/ km^2 , correspondiente a la media nacional y superior a 21 habitantes/ km^2 , que corresponde a la media de CLM¹⁵². El principal núcleo de población de los 86 municipios que constituyen la provincia de Albacete, se encontraba en Albacete ciudad, que contaba con 130.023 habitantes, lo que correspondía al 37,9% del total. Por encima de los 20.000 habitantes se encontraban Hellín, La Roda, Almansa y Villarrobledo, y por debajo el resto de municipios, muchos de los cuales (50 municipios) contaban con menos de 1.500 habitantes, destacando Villa de Ves con solo 54¹⁵¹. Estas cifras reflejan la migración de la población desde las zonas rurales a zonas más urbanas.

La pirámide de población era de tipo regresivo, al igual que en el resto de España. Del total de la población, el 49,7% eran hombres y el 50,3% eran mujeres, proporción similar a la encontrada en el total nacional. Por grupos de edad, el 29,2% tenían menos de 18 años, el 34,6% se encontraban entre los 18 y los 44 años, el 21,5% entre los 45 y los 64 años y el 14,4% tenían 65 o más años. El índice de envejecimiento de la provincia de Albacete era de 64,0%, algo menor que el índice nacional que era de 65,1% y el más bajo de CLM, cuyo índice era de 77,7%¹⁵¹.

3.4. Muestra de estudio

3.4.1. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó a partir de un estudio sobre población asistida en un Centro de Salud de Albacete¹⁵³, en el que se describió una prevalencia de EAP del 1,4%, la menor de las observadas entre las patologías y factores de riesgo cardiovascular estudiados, con un tamaño muestral de 970 individuos. Teniendo en cuenta una precisión de 0,005 con un IC entre 1,9 y 0,9 y una probabilidad de error alfa del 0,05, la “n” calculada fue de 2121 sujetos.

Este cálculo no se corresponde con un estudio de cohortes, por lo que se ha calculado “*a posteriori*” la potencia del estudio. Para contrastar una HR diferente de 1, asumiendo un error tipo I del 5%, un porcentaje de exposición del 10%, un porcentaje de censura del 85% y una HR de 2,25, la potencia del estudio alcanza el 90,01%.

3.4.2. Técnica de muestreo y elección de la muestra

La técnica de muestreo tuvo como base el último censo entonces disponible que incluía la pirámide de población de la provincia de Albacete por

género y edad, así como el Nomenclator de Municipios del Padrón de Población y Viviendas. Se realizó un muestreo aleatorio, estratificado y bietápico, con etapas proporcionales al tamaño de la población que contienen. El primer paso fue estratificar la muestra en grupos, según el tamaño de las poblaciones de residencia. Las características de cada estrato son las siguientes:

Estrato	Tamaño poblacional	Porcentaje
N	Población total (339.268)	100
A	Albacete ciudad	39,7%
C	Poblaciones >10.000 habitantes	23,3%
F	Poblaciones entre 2001 y 10.000 habitantes	20,8%
I	Poblaciones entre 501 y 2000 habitantes	14,5%
L	Poblaciones < 501 habitantes	1,7%

Para seleccionar la población a estudiar de cada estrato se realizó la técnica de muestreo por conglomerados, considerando conglomerado a cada núcleo de población dentro de un estrato. En el estrato A, correspondiente a Albacete ciudad, no se realizó este proceso ya que solo se compone de un conglomerado. Posteriormente, en cada conglomerado seleccionado, se efectuó la elección de las unidades de análisis mediante muestreo sistemático de arranque aleatorio, quedando la muestra definitivamente seleccionada. Las características de los conglomerados son las siguientes:

❖ Estrato “A” (Albacete ciudad):

Población acumulada: 134.584 habitantes.

Muestra: 843.

❖ Estrato “C” (poblaciones de más de 10.000 habitantes):

Conglomerados M=4.

Población acumulada: 78.890 habitantes.

Intervalo de sección (m=2); $I=78.890/2= 39.445$ habitantes.

Cálculo de “R” (número aleatorio entre 1 y 39.445). $R = 10.312$.

$m_1 = R + I =$ Almansa. Muestra: 247.

$m_2 = R + 2I =$ La Roda. Muestra: 246.

❖ Estrato “F” (poblaciones entre 2001 y 10.000 habitantes):

Conglomerados $M=20$.

Población acumulada: 70.569 habitantes.

Intervalo de sección ($m=5$); $I=70.569/5= 10.018$ habitantes.

Cálculo de “R”: $R= 10.018$.

$m_1 = 10.018$

$m_2 = 24.131$

$m_3 = 38.244$

$m_4 = 52.357$

$m_5 = 66.470$

❖ Estrato “I” (poblaciones entre 501 y 2.000 habitantes):

Conglomerados $M=47$.

Población acumulada: 49.356 habitantes.

Intervalo de sección ($m=11$); $I=49.356/11= 4.486$ habitantes.

Cálculo de “R”: $R= 218$.

$m_1 = 218$

$m_2 = 4.704$

$m_3 = 9.190$

$m_4 = 13.673$

$m_5 = 18.162$

$m_6 = 22.648$

$m_7 = 27.134$

$m_8 = 31.620$

$m_9 = 36.106$

$m_{10} = 40.592$

$m_{11} = 45.078$

❖ Estrato "L" (poblaciones menores de 501 habitantes):

Conglomerados M=17.

Población acumulada: 5.329 habitantes.

Intervalo de sección (m=3); $I=5.329/3= 1.776$ habitantes.

Cálculo de "R": R= 218.

$$m1= 868$$

$$m2= 2.644$$

$$m3= 4.420$$

Las tablas I-V recogen las características de los diferentes estratos comentados:

Tabla I. Estrato poblacional "A".

Estrato A (39,73)*	Habitantes	Población acumulada
Albacete capital	134.584	134.584

* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la población de la provincia.

Tabla II. Estrato poblacional "C".

Estrato C (23,30%)*	Habitantes	Población acumulada
Almansa	22.373	22.373
Hellín	23.261	45.634
La Roda	12.900	58.534
Villarrobledo	20.356	78.890

* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la población de la provincia.

Tabla III. Estrato poblacional "F".

Estrato F (20,8%)*	Habitantes	Población acumulada
Alcaraz	2.087	2.087
Alpera	2.226	4.313
Balazote	2.077	6.390
El Bonillo	3.254	9.644
Casas Ibáñez	3.822	13.466
Caudete	7.763	21.229
Chinchilla	3.319	24.548
Elche de la Sierra	3.775	28.323
Fuenteálamo	2.302	30.625
La Gineta	2.123	32.748
Madrigueras	4.304	37.052
Montealegre del Castillo	2.193	39.254
Munera	3.842	43.087
Ontur	2.372	45.459
Ossa de Montiel	2.594	48.053
Tarazona de la Mancha	5.726	53.779
Tobarra	7.187	60.966
Valdeganga	2.057	63.023
Villamalea	3.275	66.298
Yeste	4.271	70.569

* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la población de la provincia.

Tabla IV. Estrato poblacional "I".

Estrato I (14,6%)*	Habitantes	Población acumulada
Abengibre	1048	1048
Alatoz	713	1.761
Albatana	899	2.660
Alborea	735	3.395
Alcadozo	750	4.145
Alcalá del Júcar	1.069	5.214

Ayna	1.025	6.239
El Ballesterio	613	6.852
Barrax	1.911	8.763
Bienservida	872	9.635
Bogarra	1.425	11.060
Bonete	1.253	12.313
Carcelén	746	13.053
Casas de Juan Núñez	1.204	14.263
Casas de Lázaro	518	14.718
Casas de Ves	1.027	15.808
Cenizate	1003	16.811
Férez	780	17.591
Fuentealbilla	1.825	19.416
Higueruela	1.288	10.704
Hoya Gonzalo	739	21.443
Jorquera	691	22.134
Letur	1.295	23.429
Lezuza	1.929	25.358
Liétor	1.738	27.096
Mahora	1.343	28.439
Minaya	1.915	30.354
Molinicos	1.613	31.967
Navas de Jorquera	597	32.564
Nerpio	1.972	34.536
Paterna	565	35.101
Peñas de San Pedro	1.258	36.359
Pétrola	1.052	37.411
Povedilla	755	38.166
Pozohondo	1.823	39.989
Pozuelo	662	40.651
Riópar	1.282	41.993
Salobre	638	42.571
San Pedro	1.324	43.895
Socovos	1.982	45.877
Villalgordo del Júcar	1.213	47.090

Villapalacios	990	48.080
Villaverde de Guadalimar	656	48.736
Viveros	620	49.356

* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la población de la provincia.

Tabla V. Estrato poblacional "L".

Estrato L (1,6 %)*	Habitantes	Población acumulada
Balsa de Ves	199	199
Corral Rubio	452	651
Cotillas	274	925
Fuensanta	407	1.332
Golosalvo	119	1.451
La Herrera	443	1.894
El Masegoso	160	2.054
Montalvos	85	2.139
Motilleja	475	2.614
Peñascosa	417	3.031
Pozolorente	477	3.508
La Recueja	381	3.889
El Robledo	410	4.299
Vianos	473	4.772
Villa de Ves	49	4.821
Villatoya	208	5.029
Villavallente	300	5.329

* Porcentaje que representa el estrato en relación al total de la población de la provincia.

A continuación, en la tabla VI se presenta la muestra definitiva:

Tabla VI. Muestra definitiva del estudio.

Localidad	Población	Muestra	Porcentaje
Albacete	134.584	843	39.73%
Almansa	22.373	247	23.29%
La Roda	12.900	246	
Casas Ibáñez	3.822	88	20.83%
Chinchilla	3.319	88	
Montealegre del Castillo	2.193	88	
Tarazona	5.726	89	
Yeste	4.271	89	
Abengibre	1.048	28	14.6%
Alcalá del Júcar	1.069	28	
Bienservida	872	28	
Casas de Juan Núñez	1.204	28	
Fuentealbilla	1.825	28	
Letur	1.295	28	
Mahora	1.343	28	
Navas de Jorquera	597	28	
Pétrola	1.052	28	
Riopar	1.282	28	
Socovos	1.982	29	
Cotillas	274	11	1.6%
Peñascosa	417	11	
Villatoya	208	11	
			100%

3.4.3. Captación de los participantes

La captación de los participantes que fueron seleccionados aleatoriamente se realizó por correo postal, realizándose dos envíos. En la primera carta, enviada 15 días antes de la fecha prevista para la entrevista, se explicaba el propósito del estudio y su desarrollo, citando a los participantes en su centro de salud o consultorio. La cita se podía cambiar a través de un número de teléfono facilitado en la carta recibida. Una segunda carta, enviada la semana previa a la visita, recordaba la fecha de la misma y adjuntaba un resumen del estudio y del reconocimiento que se iba a realizar. Se facilitaba de nuevo un número de teléfono por si precisaban cambiar la cita.

Por último, a las personas que no acudieron a la cita se les envió una tarjeta franqueada en la que se les preguntaba si deseaban participar en el estudio, en caso afirmativo elegían una cita y facilitaban un número de teléfono para concretar la nueva cita.

En el segundo corte del estudio, la captación fue similar, aunque a los que no acudieron a la cita enviada mediante correo postal, se les contactó telefónicamente para confirmar si deseaban participar en el estudio.

3.4.4. Criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios de inclusión fueron tener una edad igual o mayor a 18 años y ser residente en la provincia de Albacete. No se aplicó ningún criterio de exclusión.

3.5. Recogida de información

La información se recopiló en los centros de salud de la provincia de Albacete a los que estaban adscritos los sujetos seleccionados. La Dirección Provincial del Instituto Nacional de la Salud y la Delegación Provincial de

Sanidad de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha aprobaron la cesión de los centros de salud y consultorios para la recogida de datos del primer examen y posteriormente, para la recogida de datos del segundo examen, el Servicio de Salud de Castilla La Mancha.

Además, se informó a los Equipos de Atención Primaria de los centros de salud seleccionados sobre el estudio, previamente a la visita, que fue realizada por entrevistadores entrenados del Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA). Para intentar evitar las diferencias interobservador, se unificaron criterios tanto para la recogida de datos como para las técnicas exploratorias. En el primer examen, entre dos y cuatro miembros del GEVA se desplazaron a los municipios para realizar una encuesta estructurada, exploración física y exploraciones complementarias, excepto la extracción sanguínea que se realizó al día siguiente, tras 10-12 horas de ayuno y en condiciones estandarizadas, con el paciente sentado y con venostasis máxima de dos minutos. En el segundo examen se realizó siguiendo pautas similares, aunque con la diferencia de que el entrenamiento previo de los entrevistadores se realizó antes expertos que simulaban ser pacientes.

3.6. Variables registradas

3.6.1. Primer corte

En el primer examen se recogieron datos sociodemográficos, como la fecha de nacimiento y el género, hábito tabáquico, antecedentes familiares de CI, antecedentes personales de CI, EAP, patología cerebrovascular así como de HTA, DM e hipercolesterolemia incluyendo si precisaban tratamiento y, en su caso, si era dietético o los fármacos prescritos. Durante la exploración física se midieron el peso, la talla y la PA, además se calculó el ITB y se realizó un ECG y una analítica. Para definir las variables se utilizaron los estándares de

medidas establecidos en ese momento. La hoja de recogida de datos se adjunta en el Anexo 1.

Las variables registradas fueron:

❖ **Edad**

Expresada en años. Definida como la fecha de reconocimiento menos la fecha de nacimiento.

❖ **Género**

Definido como hombre o mujer.

❖ **Hábito tabáquico**

Se registro en función de la cantidad y duración del hábito. Se consideró fumador si fumaba a diario, independientemente de la cuantía, y exfumador a los que habían abandonado este hábito hacía más de seis meses.

❖ **Antecedentes familiares de CI**

Se consideró positivo si algún familiar directo en primer grado (padres, hijos y/o hermanos) había presentado un evento isquémico miocárdico antes de haber cumplido los 56 años, en función de los datos disponibles sobre la agregación familiar de la cardiopatía isquémica^{154,155}.

❖ **Antecedentes personales de cardiopatía isquémica**

Se tuvieron en cuenta las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología¹⁵⁶ y, para los grados de ángor estable, las recomendaciones de la *Canadian Cardiovascular Society*¹⁵⁷. Las categorías establecidas fueron:

- Ángor grado I: la actividad física diaria (subir escaleras, caminar) no causa dolor. El dolor aparece con los esfuerzos de carácter extenuante, rápidos o prolongados.

- Ángor grado II: ligera limitación de la actividad física diaria. El dolor aparece caminando o subiendo escaleras, después de las comidas, en tiempo frío, con viento, en situación de estrés emocional o dentro de la primera hora tras levantarse por la mañana. Del mismo modo, al caminar tres manzanas o subir más de un piso de escaleras, a paso normal y en condiciones normales.
- Ángor grado III: limitación importante de la actividad física diaria, apareciendo dolor al caminar una o dos manzanas en terreno llano o subir un piso de escaleras a paso normal y en condiciones normales.
- Ángor grado IV: no se puede realizar ninguna actividad física sin que aparezca dolor.
- Ángor inestable: incluye todos los ángor no clasificables en los procesos anteriores ni como ángor de Prinzmetal.
- Ángor de Prinzmetal: documentado con un informe clínico que incluyera descripción del electrocardiograma durante la crisis o demostración mediante *Holter*.
- Infarto de miocardio: documentado mediante informe clínico o que el electrocardiograma basal permitiera su localización de manera inequívoca.

De este modo, se consideraron portadores de CI en general aquéllos pacientes en los que estuviese documentado un ángor o infarto de miocardio con informe, y portador de cardiopatía isquémica asintomático aquéllos en los que en el ECG realizado se podía localizar de manera inequívoca un infarto en fase crónica en el electrocardiograma (q con criterios de necrosis, presencia de R donde no debía haberla o ausencia de crecimiento de r no explicable por otras causas)¹⁵⁸, sin que estuviera este dato recogido en la anamnesis.

❖ **Antecedentes personales de EAP**

Se utilizó la clasificación clínica de *La Fontaine*¹⁵⁹ modificada, que incluye cuatro estadios, excluyendo el primero de ellos debido a su imprecisión conceptual y a la posibilidad de que otra patología sea la responsable de los signos y síntomas que lo definen. El resto de estadios son:

- Estadio II: claudicación intermitente durante el ejercicio, que obliga al paciente a pararse.
- Estadio III: dolor en reposo, que aumenta con el decúbito y mejora con la sedestación.
- Estadio IV: lesiones isquémicas y/o necróticas objetivables, incluyendo a los pacientes con cirugía de *by-pass* o amputación.

❖ **Antecedentes personales de patología vascular cerebral**

Se consideraron los siguientes conceptos:

- ACV: déficit neurológico permanente y objetivable.
- Déficit neurológico isquémico reversible: debía de existir documentación clínica que permitiese confirmar que existieron síntomas neurológicos que se prolongaron > 24 horas, pero que se resolvieron con cierta rapidez.
- Ataque isquémico transitorio: debía de existir documentación clínica que recogiera el déficit neurológico agudo de < 24 horas y con resolución completa o si los participantes relatan claramente el episodio.

❖ **Antecedentes personales de HTA, DM e hipercolesterolemia**

Se recogieron como positivos cuando existía tratamiento farmacológico para alguno de ellos o cuando en la anamnesis se reconocía diagnóstico por

parte de su médico, con confirmación posterior, aunque no estuviera en tratamiento.

Para la medida de la PA (expresada en mmHg) se siguieron las pautas recomendadas en el Consenso para el control de la hipertensión arterial en España¹⁶⁰, publicado en 1990 por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Los principales aspectos a tener en cuenta fueron:

- Equipo: constaba de esfigmomanómetro de columna de mercurio, con menisco claramente visible y comprobación de su permanencia a cero antes del inicio del inflado, y estetoscopio. El manguito utilizado fue de 35 cm y cámara de 12,5 cm. Si el perímetro del brazo era superior al 80%, se utilizó el manguito de obesos. El dispositivo de inflado-desinflado se hizo con válvula de liberación controlada que permitía descender 2 mmHg por segundo o latido cardíaco.
- Procedimiento: primero se explicaba al participante la técnica de medida. Debía estar sentado con el brazo y horizontal con el manguito a la altura del corazón, comenzando la medida al menos tres minutos después. El manguito se colocó sobre el brazo libre de ropa y el borde de la cámara hinchable a 2-3 cm por encima de la fosa antecubital. El manómetro se colocó en posición vertical, a la altura de los ojos del observador y a una distancia no superior a un metro. Antes de realizar el método auscultatorio se obtuvo la presión de la oclusión del pulso radial, y posteriormente un inflado 30 mmHg superior a la misma. El estetoscopio se colocó sobre la máxima pulsación humeral sin tocar el manguito. Se consideró presión arterial sistólica a la que coincidía con el primer ruido de *Korotkoff* seguido de al menos otros dos sincrónicos con el pulso. Para la presión arterial diastólica, se utilizó el quinto ruido; cuando no fue posible se midió en la fase cuatro. Se efectuaron dos medidas de PA separadas entre tres y cinco minutos, considerándose la menor de ellas. La primera toma se realizó en ambos brazos y, si existían diferencias, la segunda en el brazo con la cifra más alta.

- Diferencias interobservador: todos los observadores fueron entrenados y evaluados con un test de validación antes y después de realizar el trabajo de campo.

❖ **Peso y talla**

El peso se ha expresó en kilogramos (kg) y se obtuvo con las básculas disponibles en los centros de salud y consultorios locales, con el paciente colocado en el centro de la báscula en ropa interior, descalzo y erecto, (rango entre 0,1 y 150 kg y precisión de 0,1 kg). La talla se expresó en centímetros (cm), midiéndose con un tallímetro portador de un plano triangular que se apoyaba en la cabeza. Los participantes se midieron descalzos, en bipedestación, con la cabeza alineada siguiendo la línea trago-comisural y con los talones, glúteos, parte alta de la espalda y región occipital en contacto con el plano vertical del tallímetro (rango entre 1-200 cm y precisión de 1 mm).

❖ **ECG**

Se recogieron las doce derivaciones clásicas y se midió la frecuencia cardiaca, el eje eléctrico, los espacios y los intervalos. Se evaluaron infartos y sus localizaciones, arritmias y presencia de HVI.

❖ **ITB**

El ITB es el cociente entre la PA más elevada del tobillo y la PA braquial más elevada. Su medida y cálculo posterior fueron realizados por médicos entrenados en la Unidad de Cirugía Vascular del Hospital General de Albacete.

La presión arterial en los miembros inferiores se midió con un equipo doppler portátil, modelo ES-1000 SPM, aplicando la sonda de *doppler* en un ángulo de aproximadamente 60 grados en la dirección del flujo de la sangre en la arterial tibial anterior o tibial posterior, con paciente en decúbito supino. El manguito del aparato fue inflado rápidamente en cada tobillo (derecho tibial posterior y pedia e izquierdo tibial posterior y pedia) sobre 30 mmHg de la presión arterial sistólica y seguidamente se descendía a una velocidad de 2

mmHg por segundo hasta la aparición del primer ruido audible que indica la presión arterial sistólica.

La PA fue medida en ambos brazos, según las recomendaciones descritas anteriormente para su medida. Las medidas fueron realizadas dos veces dejando de tres a cinco minutos entre cada toma y se utilizó la más alta para la realización de los cálculos del ITB.

El ITB se calculó separadamente para cada pierna, dividiendo la más alta de las dos presiones sistólicas del tobillo (pedia o tibial posterior) por la más alta presión arterial sistólica en el brazo.

❖ **Determinaciones analíticas**

Se realizaron tras un ayuno de 10-12 horas y se remitieron todas al mismo laboratorio. Los participantes acudieron al análisis. Se determinaron los siguientes parámetros:

- Glucemia: expresado en mg/dL. Se realizó mediante determinación enzimática, por glucosa oxidasa, en un analizador *Cobas Mira (Roche)*. La glucosa presente en las muestras se valoró según la siguiente reacción: mediante glucosa oxidasa se transformaba en ácido glucurónico + agua oxigenada + fenol + amino 4 antipirina; a través de peroxidasa, pasaban a quinoneimina + 4 agua. El tipo de muestra manipulada fue suero y el reactivo glucosa enzimática *PAP de Biomerieux*.
- Colesterol total: expresado en mg/dL. Se realizó mediante determinación enzimática en un analizador *Cobas Mira (Roche)*. La reacción se desarrolló como sigue: colesterol esterificado mediante colesterol esterasa se transformaba en colesterol + ácidos grasos. Colesterol, mediante colesterol oxidasa, pasaba a colestén-4, 3-β + agua oxigenada; 2 agua oxigenada + fenol + amino 4 antipirina por acción de una peroxidasa pasaban a quinoneimina + 4 agua. La muestra manipulada fue suero y como reactivo el colesterol enzimático *PAP de Biomerieux*.

- **cHDL:** expresado en mg/dL. Se realizó mediante la técnica basada en la precipitación con en un analizador *Cobas Mira (Roche)*. El proceso se resume de la siguiente manera: se realizaba la precipitación de las lipoproteínas de baja densidad con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio; tras centrifugación, en el sobrenadante permanecían las lipoproteínas de alta densidad. La determinación del cHDL se realizaba con la misma técnica utilizada para el colesterol total. El tipo de muestra utilizado fue suero y como reactivos el HDL-colesterol de *Roche* (para la precipitación) y el colesterol enzimático PAP (para la valoración de los niveles) de cHDL.
- **Triglicéridos:** expresado en mg/dL. Se realizó con determinación enzimática en un analizador *Cobas Mira (Roche)*.

Durante todo el proceso analítico se utilizaron tanto controladores internos como externos.

Además de las variables expuestas, con los datos obtenidos, se calcularon, de modo indirecto, las siguientes variables:

❖ Paquetes-año

$$\text{Paquetes/año} = \frac{\text{Nº cigarrillos al día} \times \text{los años de fumador}}{20}$$

Estos datos fueron referidos por los participantes.

❖ HTA

Si había diagnóstico clínico y/o el sujeto estaba en tratamiento con fármacos antihipertensivos y/o cuando las cifras de PA fueron $\geq 140/90$ mmHg¹⁶¹.

❖ **DM**

Si existía diagnóstico previo de DM y/o el paciente se encontraba en tratamiento farmacológico y/o si las cifras de glucemia basal fueron ≥ 126 mg/dL en dos determinaciones¹⁶².

❖ **GBA**

Si las cifras de glucemia basal se encontraban entre 100 y 125 mg/dL¹⁶³.

❖ **Hipercolesterolemia**

Si el paciente recibía tratamiento con fármacos hipolipemiantes y/o cuando las cifras de colesterol total fueron ≥ 200 mg/dL.

❖ **Hipertrigliceridemia**

Si el paciente recibía tratamiento con fármacos hipolipemiantes y/o cuando las cifras de triglicéridos fueron ≥ 150 mg/dL.

❖ **Corte cHDL**

Se consideró cHDL bajo si las cifras eran < 45 mg/dL en mujeres y < 40 mg/dL en hombres.

❖ **Colesterol no HDL**

Se calculó restando al colesterol total el cHDL. Si a este cálculo se le resta 30 se obtiene un valor equivalente al cLDL. Tiene la ventaja que no tiene en cuenta las cifras de triglicéridos, tan variables en este tipo de estudios.

❖ **Cociente triglicéridos/cHDL**

Se calculó como el cociente entre los triglicéridos y el cHDL.

❖ IMC

Se calculó dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado.

❖ Obesidad

Se definió según el IMC, en base a la siguiente clasificación¹⁶⁴:

- Normopeso: $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$.
- Sobrepeso: IMC entre 25 y $29,9 \text{ kg/m}^2$.
- Obesidad: $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

❖ ITB patológico

Se consideró ITB patológico cuando sus valores fueron $< 0,9$ o $> 1,4$ ¹³⁹.

3.6.2. Segundo corte

Al igual que en el primer examen, se recogieron datos sociodemográficos, antecedentes familiares y personales de FRCV y/o ECV, hábito tabáquico, se realizó una exploración física para recoger datos sobre la talla, el peso, la PA y la frecuencia cardíaca, realizando también un ECG y una analítica.

Sin embargo, para las hipótesis y objetivos planteados en este estudio, las variables de desenlace precisas se describen a continuación:

- ❖ Episodios que ocurrieron por primera vez y hasta la finalización del estudio: ángor de cualquier tipo, IAM, ACV y EAP, cuyo diagnóstico clínico no ofreciera ninguna duda, de forma similar al primer examen.
- ❖ En relación a la mortalidad de causa CV, se registraron todos los exitus en los que el certificado de defunción especificaba como causa de muerte un evento CV, exceptuando aquéllos en los que la causa fundamental fuera discordante o

insuficiente para explicar la defunción por sí misma. En los casos dudosos, se consultaron las historias clínicas de los pacientes, tanto a nivel hospitalario como en los centros de salud o consultorios locales.

- ❖ Cualquier otra causa de muerte fue comprobada y anotada.

3.6.3. Variables analizadas

Para los fines de este estudio se utilizaron las siguientes variables: edad, género, hábito tabáquico, antecedentes familiares de CI, antecedentes personales de HTA, DM y dislipidemia. De modo directo, se midieron talla, peso, PAS, PAD, glucemia basal, colesterol total, cHDL y triglicéridos e ITB. De modo indirecto, se calcularon las siguientes variables: paquetes/año, DM, GBA, HTA, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, corte cHDL, colesterol no HDL, cociente triglicéridos/cHDL, IMC, obesidad e ITB patológico.

Tras el período de seguimiento, las variables que se consideraron necesarias fueron los episodios CV ocurridos por primera vez y la mortalidad, tanto cardiovascular como por todas las causas.

3.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa SPSS, versión 15.0.

Las variables introducidas en el programa estadístico para su análisis fueron ordenadas y depuradas. A continuación se describieron los datos según el tipo de variable, las variables cuantitativas como media y DE y las cualitativas como valor exacto y porcentaje. Cuando procedía se calcularon sus IC. Se comprobó el cumplimiento de los supuestos de normalidad mediante la aplicación de las pruebas de *Kolmogorov Smirnov* o de *Saphiro Wilks*. En la comparación de proporciones se utilizó la prueba de *ji* al cuadrado y la

tendencia lineal entre los grupos se valoró con la prueba de *Mantel-Haenszel*. En las variables cuantitativas, la comparación de dos medias se ha calculado mediante la prueba *t de Student* para grupos independientes; en el caso de más de dos medias se ha utilizado el análisis de la varianza de una vía, empleando el contraste *a posteriori* de *Bonferroni* cuando las varianzas entre los grupos eran homogéneas. Cuando no se cumplían los criterios de normalidad y homocedasticidad se ha utilizado la prueba de *Kruskal-Wallis* y la prueba de *Games-Howell* como contraste *a posteriori*. La relación de la DM tipo 2 o GBA con los principales episodios sucedidos se ha calculado mediante riesgos relativos (RR) crudos, valorando si estos episodios ocurren más en el grupo de expuestos (GBA o DM tipo 2) que en el de no expuestos (normoglucemia).

El análisis de la influencia de la DM tipo 2 sobre la mortalidad por todas las causas y episodios CV como primer evento sucedido durante el período de seguimiento, se ha realizado mediante la elaboración de modelos de regresión de Cox, tras comprobar el cumplimiento de la proporcionalidad de los riesgos instantáneos. Estos modelos se han ajustado por las variables que podían producir confusión y que constituían una buena justificación teórica: edad, género, consumo de tabaco, HTA, hipercolesterolemia, cociente triglicéridos/cHDL, grado de obesidad e ITB como variable continua.

En la valoración de la relación de la GBA con las variables de desenlace referidas y relacionadas con la morbimortalidad, se han utilizado otros modelos de regresión de Cox ajustando por las mismas variables independientes (edad, género, consumo de tabaco, HTA, hipercolesterolemia, cociente triglicéridos/cHDL, grado de obesidad e ITB como variable continua).

Tanto en el caso de la DM tipo 2 como en la GBA, se ha calculado la probabilidad de supervivencia entre los grupos de estas dos variables mediante la prueba de *Kaplan-Meier*, utilizando en su comparación el test de rangos logarítmicos.

En los contrastes de hipótesis, el nivel máximo de error alfa se fijó en igual o menor del 5%.

3.8. Aspectos éticos

Para la inclusión definitiva en el estudio, los participantes firmaron un Consentimiento Informado en ambos exámenes, tras recibir información y aclarar posibles dudas con los investigadores. Si el participante no podía leer, era acompañado por un testigo, el cual firmó que se había entendido la información y que se estaba de acuerdo en participar en el estudio. En los Anexos 2 y 3 se incluye la hoja informativa sobre el estudio y los modelos de consentimiento informado.

El tratamiento de los datos de carácter personal se hizo en función de la legislación vigente en cada momento. El estudio se realizó teniendo en cuenta la declaración de *Helsinki*¹⁶⁵ y sus modificaciones.

4. RESULTADOS

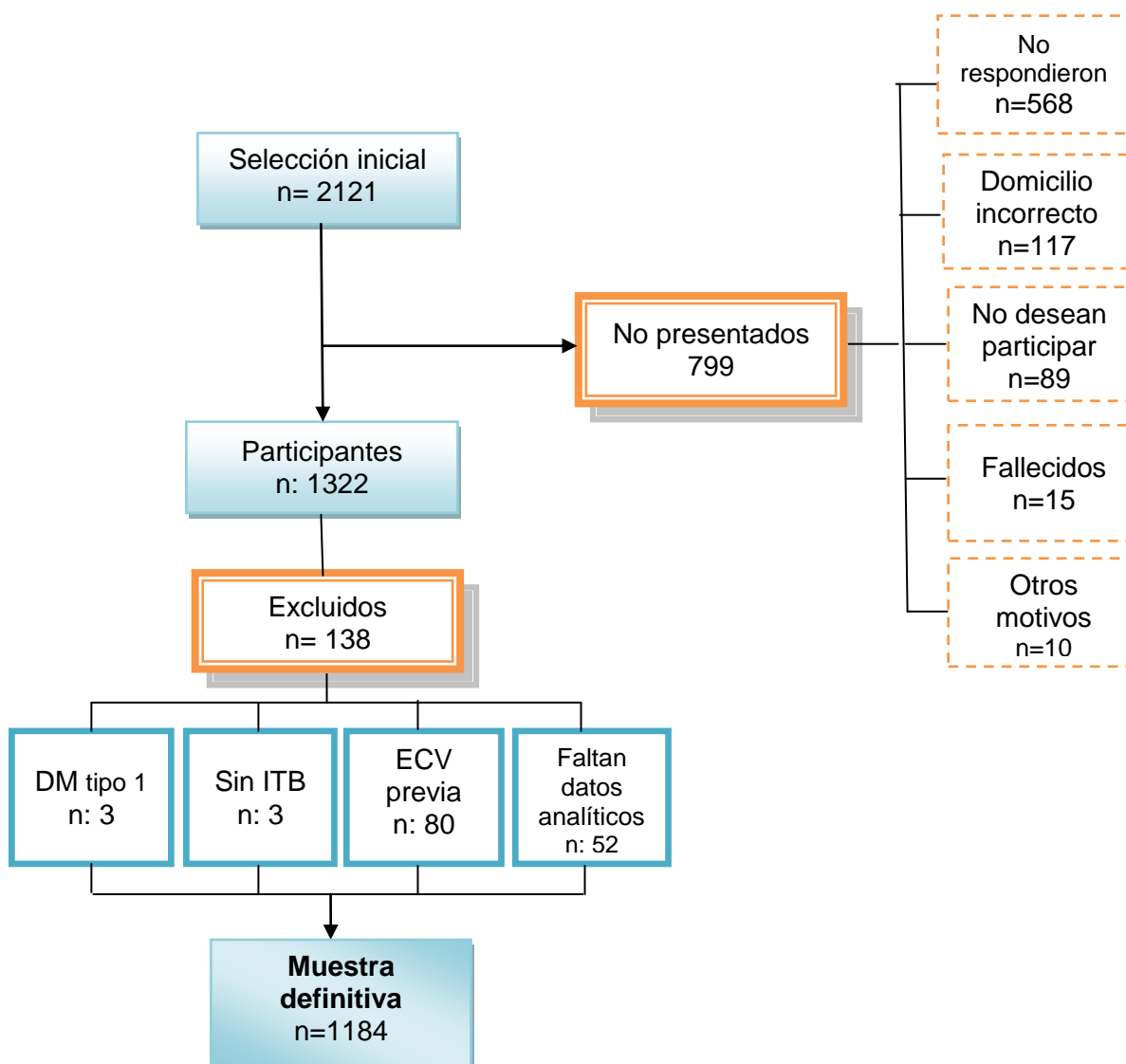
4.1. Características de la muestra inicial y valoración de las pérdidas en el primer corte

Para valorar el primer examen, se seleccionaron 2121 sujetos, de los cuales respondieron el 62,3%, quedando por tanto una muestra inicial de estudio de 1322 individuos. El total de no presentados fue de 799, un 53,6% hombres un 46,4% mujeres. En relación a la edad, el 57,2% tenían entre 18 y 44 años, el 22,6% tenía entre 45 y 64 años y el 20,2% eran iguales o mayores de 65 años, con una edad media de 44,6 años (DE=20). Los motivos por los que no participaron en el estudio se exponen resumidos en la figura 1.

4.2. Características de la muestra definitiva incluida en el presente estudio

La muestra inicial del primer corte quedó constituida por 1322 individuos. Posteriormente, se excluyeron tres participantes cuyo diagnóstico era DM tipo 1, otros tres participantes a los que fue imposible realizar la medida del ITB, 80 participantes por presentar antecedentes de ECV y, finalmente, 52 personas a las cuales les faltaba algún dato (fundamentalmente analítico) para ser incluidas en el análisis estadístico. Así, la muestra definitiva del presente estudio fue de 1184 participantes, como se describe en la siguiente figura:

Figura 1. Muestra definitiva del estudio.



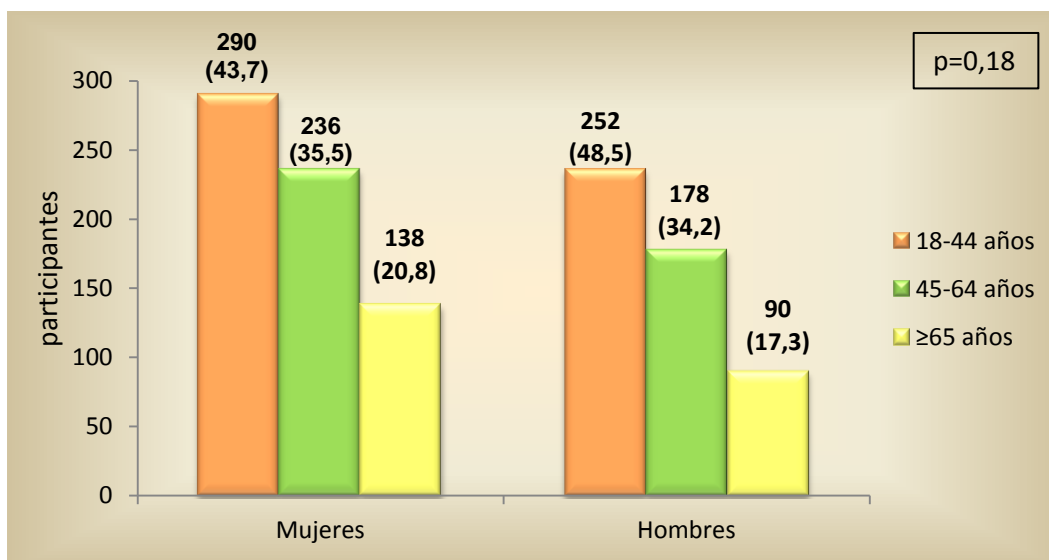
4.3. Descripción general de la muestra

De los 1184 participantes del primer examen, 664 eran mujeres (56,1%). La media de edad fue de 47,2 años (DE=17,5). En el caso de las mujeres, la edad media fue 47,7 años (DE=18,0) y la de los hombres fue de 46,6 años (DE=16,8), sin diferencias significativa entre ellos ($p=0,273$).

Por grandes grupos de edad, se encontró una distribución de 542 personas (45,8%) en edades comprendidas entre los 18-44 años, 414 (35,0%)

entre los 45-64 años y 228 (19,3%) en ≥ 65 años. La distribución por grupos de edad y género se muestra en la figura 2.

Figura 2. Descripción general de la muestra por género y grupos de edad.



Los datos se exponen como cantidad exacta y (porcentaje).

En la tabla VII se presenta la prevalencia y los valores medios de los FR evaluados en este estudio.

Tabla VII. Valores medios y prevalencia de los factores de riesgo por grandes grupos de edad.

	18-44 años (n=542)	45-64 años (n=414)	≥65 años (n=228)	p
Variables sociodemográficas				
Edad (años)	30,8 (7,1)	54,9 (5,7)	72,3 (5,5)	<0,001*
Género: n (%)				
Hombres	252 (48,5)	178 (34,2)	90 (17,3)	0,180
Mujeres	290 (43,7)	236 (35,5)	138 (20,8)	
Antecedentes familiares				
AF de CI temprano: n (%)	65 (12,0)	41 (9,9)	14 (6,1)	0,048

Anamnesis y exploración física				
Paquetes-año	9,7(9,9)	33,0 (23,7)	30,4 (19,6)	<0,001 [†]
PAS (mmHg)	119,3(14,7)	138,6(19,3)	151,7 (20,8)	<0,001*
PAD (mmHg)	76,2 (11,5)	85,7 (11,4)	85,8 (11,7)	<0,001 [†]
IMC (kg/m ²)	25,6 (4,4)	28,9 (4,7)	29,0 (5,0)	<0,001 [†]
ITB	1,08 (0,12)	1,06 (0,12)	1,03 (0,16)	<0,05 [†]
Variables analíticas				
Glucemia basal (mg/dL)	92,1 (12,8)	104,1 (33,5)	111,0 (36,2)	<0,01*
Colesterol total (mg/dL)	183,5 (37,2)	213,9 (35,0)	209,1 (37,0)	<0,001 [†]
Triglicéridos (mg/dL)	92,2 (78,8)	110,9 (62,2)	109,4 (57,0)	<0,01 [†]
cHDL (mg/dL)	46,8 (12,2)	46,9 (12,0)	47,7 (11,6)	NS
Colesterol no HDL (mg/dL)	136,8 (38,6)	167,0 (35,2)	161,4 (36,0)	<0,001 [†]
Cociente triglicéridos/cHDL	2,3 (2,6)	2,7 (2,0)	2,6 (2,1)	<0,05 [‡]
FRCV				
Fumadores: n (%)	271 (50,0)	88 (21,3)	26 (11,4)	<0,001 [§]
HTA: n (%)	89 (16,4)	231 (55,8)	181 (79,4)	<0,001 [§]
DM: n (%)	4 (0,7)	55 (13,3)	51 (22,4)	<0,001 [§]
GBA: n (%)	120 (22,1)	113 (27,3)	79 (34,6)	<0,001 [§]
Hipercolesterolemia: n (%)	160 (29,5)	284 (68,6)	136 (59,6)	<0,001 [§]
Hipertrigliceridemia (%)	73 (13,5)	79 (19,1)	34 (14,9)	0,057
cHDL bajo n (%) ^a	218 (40,2)	169 (40,8)	83 (36,4)	0,518
Obesidad: n (%)				
Normopeso	274 (50,6)	80 (19,3)	45 (19,7)	<0,001 [§]
Sobrepeso	182 (33,6)	194 (46,9)	95 (41,7)	
Obesidad	86 (15,9)	140 (33,8)	88 (38,6)	
ITB patológico: n (%)	27 (5,0)	35 (8,5)	34 (14,9)	<0,001 [§]

Las variables cualitativas se exponen como valor exacto y (porcentaje). Las cuantitativas como media y (desviación estándar). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado y la prueba de *Mantel-Haenszel* y la comparación entre medias con el análisis de la varianza de una vía; como contraste *a posteriori*, la prueba de *Bonferroni*.

n=número de participantes; AF de CI: antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; NS: no significativo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada.

^a: cHDL bajo indica un punto de corte en el cHDL <45 mg/dl en mujeres y <40 mg/dl en hombres.

*: Diferencia significativa entre los tres grupos tras aplicar la corrección de *Bonferroni*.

[†]: Diferencia significativa entre los grupos primero y segundo y entre el primero y el tercero.

[‡]: Diferencia significativa entre los grupos primero y segundo.

[§]: Prueba de *Mantel-Haenszel* p<0,001.

En relación a los grandes grupos de edad, se produce un aumento en los valores medios de las variables, excepto en el caso del número paquetes/año, colesterol, triglicéridos, colesterol no HDL y cociente triglicéridos/cHDL que son más elevados en edades medias, y el ITB, cuyo valor desciende

con la edad. En concordancia con estos resultados, la prevalencia de HTA, DM, GBA, obesidad y un ITB patológico aumentan con la edad, mientras que en el caso de la hipercolesterolemia y del sobrepeso las mayores prevalencias se sitúan en edades medias, disminuyendo con la edad la de los antecedentes familiares de CI y hábito tabáquico.

La prevalencia y los valores medios de los FR por género se describen en la siguiente tabla:

Tabla VIII. Valores medios y prevalencia de los factores de riesgo por género.

	Total (n=1.184)	Mujeres (n=664)	Hombres (n=520)	p
Variables sociodemográficas				
Edad (años)	47,2 (17,5)	47,7 (18,0)	46,6 (16,8)	0,273
Antecedentes familiares				
AF de CI temprano: n (%)	120 (10,1)	69 (10,4)	51 (9,8)	0,741
Anamnesis y exploración física				
Paquetes-año	16,4 (18,1)	6,9 (8,4)	22,4 (20,0)	<0,001
PAS (mmHg)	132,3 (21,8)	132,2 (24,0)	132,3 (18,6)	0,942
PAD (mmHg)	81,3 (12,4)	81,1 (13,3)	81,6 (11,2)	0,449
IMC (kg/m ²)	27,4 (4,9)	27,6 (5,5)	27,2 (4,0)	0,170
ITB	1,06 (0,13)	1,04 (0,11)	1,09 (0,15)	<0,001
Variables analíticas				
Glucemia basal (mg/dL)	100,0 (28,3)	99,1 (30,0)	100,9 (24,8)	0,273
Colesterol (mg/dl)	199,1 (39,1)	196,5 (38,4)	202,3 (39,8)	0,011
Triglicéridos (mg/dL)	102,0 (70,0)	89,3 (57,3)	118,2 (80,5)	<0,001
cHDL (mg/dl)	47,0 (12,0)	50,0 (12,1)	43,2 (10,8)	<0,001
Colesterol no HDL (mg/dL)	152,1 (39,5)	146,6 (38,4)	159,1 (39,9)	<0,001
Cociente triglicéridos/cHDL	2,5 (2,3)	2,0 (1,5)	3,1 (2,9)	<0,001
FRCV				
Fumadores: n (%)	385 (32,5)	148 (22,3)	237 (45,6)	<0,001
HTA: n (%)	501 (42,3)	281 (42,3)	220 (42,3)	0,997
DM: n (%)	110 (9,3)	66 (9,9)	44 (8,5)	0,385
GBA: n (%)	312 (26,4)	142 (21,4)	170 (32,7)	<0,001
Hipercolesterolemia:n (%)	580 (49,0)	309 (46,5)	271 (52,1)	0,057

Hipertrigliceridemia: n (%)	186 (15,7)	68 (10,2)	118 (22,7)	<0,001
cHDL bajo: n(%) ^a	470 (39,7)	247 (37,2)	223 (42,9)	0,047
Obesidad: n (%)				
Normopeso	399 (33,7)	239 (36,0)	160 (30,8)	
Sobrepeso	471 (39,8)	225 (33,9)	246 (47,3)	
Obesidad	314 (26,5)	200 (30,1)	114 (21,9)	<0,001
ITB patológico (%)	96 (8,1)	58 (8,7)	38 (7,3)	0,372

Las variables cualitativas se exponen como valor exacto y (porcentaje). Las cuantitativas como media y (desviación estándar). La comparación entre las medias se ha realizado con la *t de Student* para grupos independientes y la relación entre las variables cualitativas con la prueba de la *ji* al cuadrado.

n=número de participantes; AF de CI: antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada.

^a: cHDL bajo indica un punto de corte en el cHDL <45 mg/dl en mujeres y <40 mg/dl en hombres.

Se aprecian diferencias significativas entre mujeres y hombres en la prevalencia del hábito tabáquico, GBA, hipertrigliceridemia, cHDL bajo y sobrepeso, siendo mayores en hombres, mientras que las de la obesidad y un ITB patológico son mayores en mujeres. Los hombres, además, presentan cifras más elevadas de paquetes/año, ITB, colesterol total, triglicéridos, colesterol no HDL y cociente triglicéridos/cHDL, mientras que las cifras de cHDL son más altas en las mujeres.

4.4. Valoración de las pérdidas durante el seguimiento

Durante el seguimiento, se perdieron 173 participantes, lo que corresponde a un 14,6 % de pérdidas. Se consideraron pérdidas cuando no se presentaron a la cita tras contactar con ellos por correo postal y/o telefónicamente; cuando al contactar con ellos rechazaron su participación en el estudio o cuando no se pudo contactar con ellos. Tras estas pérdidas, la muestra definitiva para el estudio en el segundo corte estuvo constituida por 1011 participantes. En la tabla IX se expone las características de la muestra definitiva y las de las pérdidas durante el seguimiento.

Tabla IX. Características de la muestra definitiva y de las pérdidas durante el seguimiento.

	Participantes (n=1.011)	Pérdidas (n=173)	p
Variables sociodemográficas			
Edad (años)	47,6 (17,3)	44,96 (18,3)	0,064
Grupos edad: n (%)			
18-44 años	455 (45,0)	87 (50,3)	0,432
45-64 años	358 (35,4)	56 (32,4)	
≥65años	198 (19,6)	30 (17,3)	
Género: n (%)			
Hombres	438 (43,3)	82 (47,4)	0,318
Mujeres	573 (56,7)	91 (52,6)	
Antecedentes familiares			
AF de CI temprano: n (%)			
No	908 (89,8)	156 (90,2)	0,884
Si	103 (10,2)	17 (9,8)	
Anamnesis y exploración física			
Paquetes-año	328 (17,0)	57 (13,26)	0,152
PAS (mm Hg)	132,9 (21,5)	128,3 (23,3)	0,010
PAD (mm Hg)	81,7 (12,3)	79,3 (13,2)	0,017
IMC (kg/m ²)	27,5 (4,9)	26,8 (4,5)	0,065
ITB	1,06 (0,13)	1,08 (0,12)	0,067
Variables analíticas			
Glucemia basal (mg/dL)	100,4 (29,2)	97,5 (18,5)	0,210
Colesterol (mg/dL)	200,1 (39,0)	193,4 (39,9)	0,038
Triglicéridos (mg/dL)	103,5 (71,6)	93,7 (59,2)	0,091
cHDL (mg/dL)	46,9 (11,9)	47,7 (12,3)	0,401
Colesterol no HDL (mg/dL)	153,2 (39,3)	145,7 (40,4)	0,021
Cociente ttriglicéridos/cHDL	2,5 (2,4)	2,2 (1,9)	0,126
FRCV			
Fumador: n (%)			
No	683 (67,6)	116 (67,1)	0,896
Si	328 (32,4)	57 (32,9)	
HTA: n (%)			
No	574 (56,8)	109 (63,0)	0,125

Si	437 (43,2)	64 (37,0)	
DM: n (%)			
No	916 (90,6)	158 (91,3)	0,761
Si	95 (9,4)	15 (8,7)	
Distribución glucemia: n (%)			
Normoglucemia:	647 (64,0)	130 (75,1)	0,820
GBA	269 (26,6)	43 (24,9)	
DM	95 (9,4)	15 (8,7)	
Hipercolesterolemia: n (%)			
No	508 (50,2)	96 ((55,5)	0,116
Si	503 (49,8)	77 (44,5)	
Hipertrigliceridemia: n (%)			
No	852 (84,3)	146 (84,4)	0.202
Si	159 (15,7)	27 (15,6)	
Corte cHDL: n (%)			
cHDL alto	608 (60,1)	106 (61,3)	0,778
cHDL bajo ^a	403 (39,9)	67 (38,7)	
Obesidad: n (%)			
Normopeso	333 (32,9)	66 (38,2)	0,407
Sobrepeso	407 (40,3)	64 (37,0)	
Obesidad	271 (26,8)	43 (24,9)	
ITB patológico n (%)			
No	928 (91,8)	160 (92,5)	0,757
SI	83 (8,2)	13 (7,5)	

Las variables cualitativas se exponen como valor exacto y (porcentaje). Las cuantitativas como media y (desviación estándar). La valoración de la asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado y la comparación entre medias con la *t de Student* para grupos independientes.

n=número de participantes; AF de CI: antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada.

^a: cHDL bajo indica un punto de corte en el cHDL <45 mg/dl en mujeres y <40 mg/dl en hombres.

Tras el análisis de las pérdidas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la mayoría de las variables analizadas, excepto en las cifras de PAS, PAD, colesterol y colesterol no HDL, diferencia que no ocurría al considerar el diagnóstico de HTA ni de hipercolesterolemia. Puede considerarse que estas diferencias carecen de relevancia clínica y por tanto, admitir que las personas perdidas son similares a las que continuaron en el estudio.

4.5. Valoración de la DM tipo 2 en la muestra de estudio

4.5.1. Distribución de la glucemia basal por edades

En la siguiente tabla se observa la evolución de las cifras de glucemia basal en relación a deciles de edad, observando un aumento de las cifras de glucosa en relación a la edad.

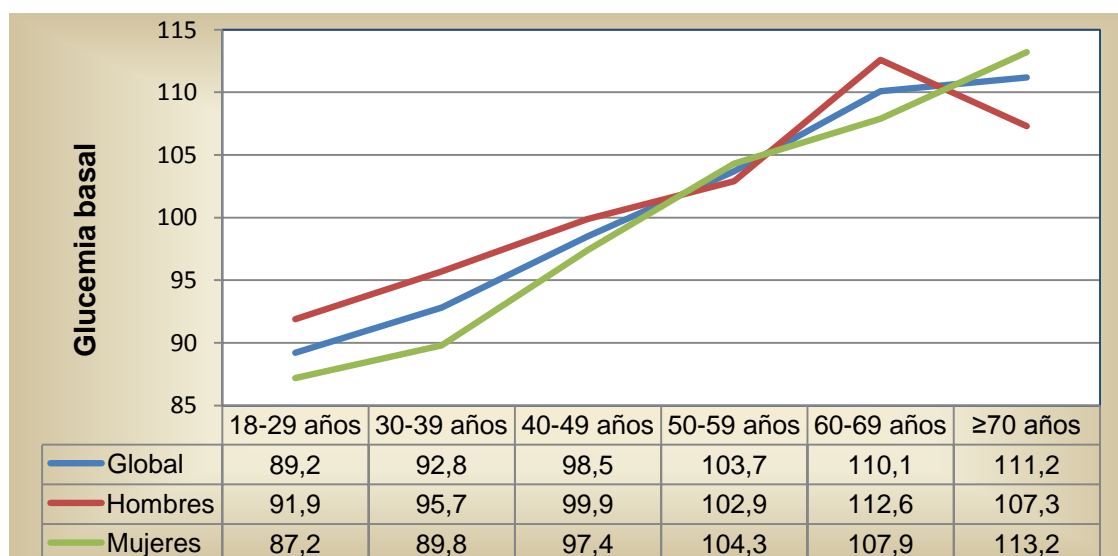
Tabla X. Cifras de glucemia por deciles de edad.

	18-29 años	30-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	≥70 años	p
Glucemia basal (mg/dL)	89,2 (9,8)	92,8 (11,7)	98,5 (23,3)	103,7 (33,0)	110,1 (37,5)	111,2 (36,5)	<0,01*

Los datos se exponen como media y (desviación estándar). La comparación entre medias se ha realizado con el análisis de la varianza de una vía; como contraste *a posteriori*, la prueba de *Bonferroni*.

*: diferencia significativa, después del ajuste de Bonferroni, entre los grupos primero y segundo con cuarto, quinto y sexto; entre el primero con el tercero y entre el tercero con quinto y sexto.

Figura 3. Evolución de las cifras de glucemia por edad y género.



Puede apreciarse cómo las cifras de glucemia aumentan con la edad, tanto en mujeres como en hombres, sin que en ningún grupo se aprecien diferencias estadísticamente significativas por género.

4.5.2. Diabetes mellitus tipo 2 en la muestra de estudio y su relación con los factores de riesgo y enfermedad cardiovascular

De los 1184 participantes que componían la muestra del primer corte, 110 eran diabéticos, lo que corresponde al 9,3% de la muestra, el 60% eran mujeres y el 40% eran hombres, proporción similar a la presentada por los no diabéticos (55,7% y 44,3%, respectivamente), sin que se aprecien diferencias significativas.

Tabla XI. Prevalencia de la diabetes mellitus por género.

	Mujeres	Hombres
No DM	598 (90,1)	476 (91,5)
DM	66 (9,9)	44 (8,5)

Los datos se exponen como valor exacto y (porcentaje). La asociación entre las variables se ha realizado con la prueba de la χ^2 al cuadrado. $p=0,385$.

DM: diabetes mellitus

La edad media de los diabéticos fue de 63,5 años (DE=10,6) y de 45,56 años (DE=17,2) en los no diabéticos. La prevalencia de la DM tipo 2 aumenta de forma de lineal con los años, como se observa en la siguiente tabla.

Tabla XII. Prevalencia de la diabetes mellitus por deciles de edad.

	18-29 años	30-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	≥70 años	p
No DM	243 (100)	212 (99,5)	169 (94,4)	183 (87,1)	157 (80,5)	110 (76,4)	<0,001*
DM	0 (0,0)	1 (0,5)	10 (5,6)	27 (12,9%)	38 (19,5)	34 (23,6)	

Los datos se exponen como valor exacto y (porcentaje). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado. DM: diabetes mellitus. *: Prueba de *Mantel-Haenszel*, mismo valor de p.

Al analizar los datos por edad y género, se observa como la DM es más frecuente en hombres hasta los 60 años, edad a partir de la cual pasa a ser más frecuente en mujeres (tabla XIII).

Tabla XIII. Distribución de la diabetes mellitus por deciles de edad y género.

	18-29 años	30-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	≥70 años	p
Mujeres n=66 (9,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,1)	15 (12,8)	21 (20,2)	25 (26,0)	<0,001*
Hombres n=44 (8,5)	0 (0,0)	1 (0,9)	5 (6,3)	12 (12,9)	17 (18,7)	9 (18,8)	

Los datos se exponen como valor exacto y (porcentaje). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado. n=número de participantes. *: Prueba de *Mantel-Haenszel*, mismo valor de p.

En la siguiente tabla se expone la prevalencia y valores medios de los FRCV relacionados con la DM.

Tabla XIV. Valores medios y prevalencia de los factores de riesgo relacionados con la diabetes mellitus.

	No DM (n = 1.074)	DM (n = 110)	p
Antecedentes familiares			
AF de CI temprano: n (%)	110 (10,2)	10 (9,1)	0,703
Anamnesis y exploración física			
Paquetes-año	15,7 (17,5)	37,9 (24,1)	<0,001
PAS (mmHg)	130,6 (21,1)	148,5 (21,5)	<0,001
PAD (mmHg)	80,9 (12,3)	85,5 (12,8)	<0,001
IMC (kg/m ²)	27,2 (4,8)	29,7 (5,0)	<0,001
ITB	1,06 (0,13)	1,04 (0,15)	0,073
Variables analíticas			
Glucemia basal (mg/dL)	93,5 (11,1)	162,8 (53,1)	<0,001
Colesterol (mg/dl)	198,0 (38,4)	210,1 (44,3)	0,006
Triglicéridos (mg/dL)	99,3 (69,7)	128,5 (67,4)	<0,001
cHDL (mg/dl)	47,4 (12,0)	43,3 (11,0)	0,001
Colesterol no cHDL (mg/dl)	150,6 (38,9)	166,8 (42,9)	<0,001
Cociente triglicéridos /cHDL	2,4 (2,3)	3,3 (2,3)	<0,001
FRCV			
Fumadores: n (%)	373 (34,7)	12 (10,9)	<0,001
HTA: n (%)	425 (39,6)	76 (69,1)	<0,001
Hipercolesterolemia: n (%)	510 (47,5)	70 (63,6)	0,001
Hipertrigliceridemia: n (%)	156 (14,5)	30 (27,3)	<0,001
cHDL bajo: n(%) ^a	408 (38,0%)	62 (56,4%)	<0,001
Obesidad: n (%)			<0,001
Normopeso	384 (35,8)	15 (13,6)	
Sobrepeso	422 (39,3)	49 (44,5)	
Obesidad	268 (25,0)	46 (41,8)	
ITB patológico (%)	66 (6,1)	14 (12,7)	0,009

Las variables cualitativas se exponen como valor exacto y (porcentaje). Las cuantitativas como media y (desviación estándar). La comparación entre las medias se ha realizado con la *t de Student* para grupos independientes y la relación entre las variables cualitativas con la prueba de la *ji* al cuadrado.

DM: diabetes mellitus; n=número de participantes; AF de CI: antecedentes familiares de cardiopatía isquémica; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial.

^a:cHDL bajo indica un punto de corte en el cHDL <45 mg/dl en mujeres y <40 mg/dl en hombres.

Después del análisis de estos datos, se observa como la DM tipo 2 se asoció con una mayor prevalencia de todos los FRCV expuestos, a excepción del hábito tabáquico que fue mayor en los no diabéticos, aunque el valor de paquetes/año es mayor en los diabéticos. Así, los valores medios de las variables analíticas y de la exploración física son más altos en los diabéticos, excepto el cHDL cuya relación es inversa.

Tras un seguimiento medio de 10,6 años (DE=2,4), se observaron 55 eventos CV no mortales, 10 en pacientes con DM (9,1%) y 45 en sujetos sin DM (4,2%), y 42 mortales, 13 en pacientes diabéticos (11,8%) y 29 en personas no diabéticas (2,7%). La mortalidad de causa no CV fue de 61 fallecimientos (tabla XV).

Tabla XV. Relación entre la diabetes mellitus y los episodios sucedidos durante el seguimiento del estudio.

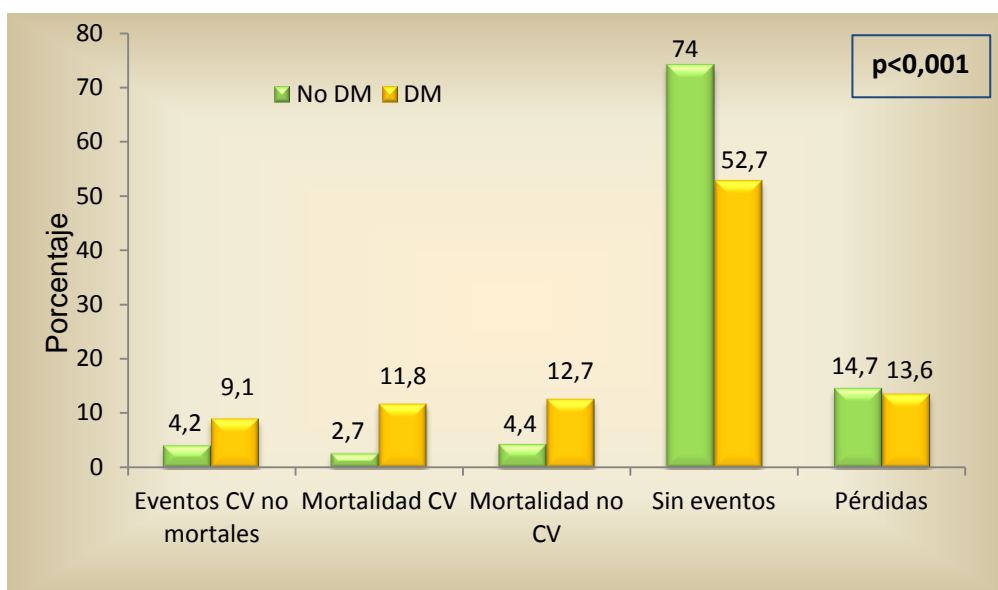
	Total	No DM	DM
Eventos CV no mortales	55 (4,6%)	45 (4,2%)	10 (9,1%)
Mortalidad CV	42 (3,5%)	29 (2,7%)	13 (11,8%)
Mortalidad no CV	61 (5,2%)	47 (4,4%)	14 (12,7%)
Sin eventos	853 (72,0%)	795 (74,0%)	58 (52,7%)
Pérdidas	173 (14,6%)	158 (14,7%)	15 (13,6%)

Los datos se exponen como valor exacto y (porcentaje). La comparación entre los grupos se ha realizado con la prueba de *ji* al cuadrado. $p < 0,001$.

DM: diabetes mellitus; CV: cardiovascular.

Así, se observa como la DM tipo 2 se asocia con mayor número de eventos, siendo más del doble en relación a los eventos CV no mortales, casi el triple en la mortalidad no CV y más del cuádruple en la mortalidad CV. La siguiente figura complementa de forma gráfica los eventos sucedidos en diabéticos y no diabéticos:

Figura 4. Eventos mortales y no mortales durante el seguimiento.



DM: Diabetes mellitus. CV: Cardiovascular.

Si agrupamos los eventos sucedidos, el combinado ECV no mortal y mortal fue 97 (8,1%), la mortalidad por todas las causas fue 103 casos (8,7%) y el combinado morbilidad de causa CV y mortalidad por todas las causas fue 158 (13,3%), siendo alrededor de tres veces más frecuentes en los pacientes con DM tipo 2 (tabla XVI).

Tabla XVI. Episodios combinados sucedidos durante el seguimiento.

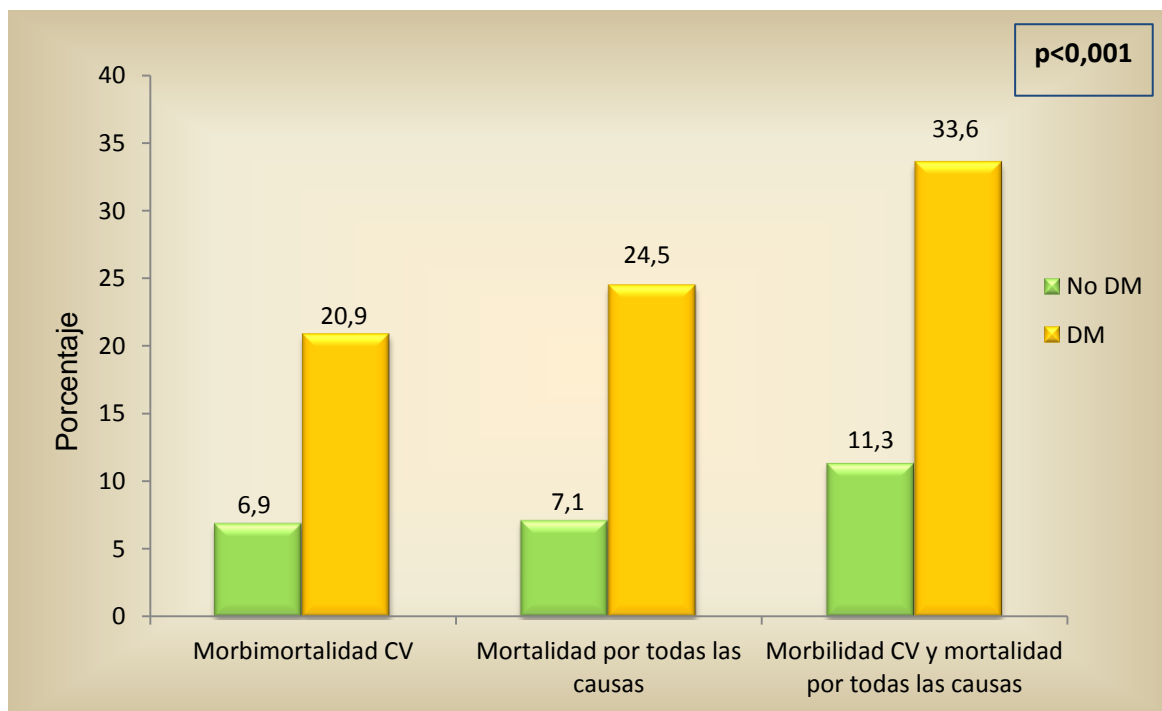
	Total	No DM	DM
Morbimortalidad CV	97 (8,1%)	74 (6,9%)	23 (20,9%)
Mortalidad por todas las causas	103 (8,7%)	76 (7,1%)	27 (24,5%)
Morbilidad CV y mortalidad por todas las causas	158 (13,3%)	121(11,3%)	37(33,6%)

Los datos se exponen como valor exacto y (porcentaje). La comparación entre los grupos se ha realizado con la prueba de ji al cuadrado ($p < 0,001$)

DM: diabetes mellitus; CV: cardiovascular.

La siguiente figura complementa a la tabla XVI, exponiendo de forma gráfica estos resultados.

Figura 5. Eventos combinados sucedidos durante el seguimiento



Aunque las tablas XV y XVI y figuras 4 y 5, han mostrado los episodios acaecidos por primera vez en los dos grupos, se han realizado a título informativo de qué número de eventos sucedidos son más frecuentes en cada grupo. Pero estas diferencias no tienen en cuenta el factor tiempo transcurrido, imprescindible para entender la relación de la DM tipo 2 con los eventos sucedidos. Para exponerlos de este modo, se han calculado los RR crudos que relacionan los diferentes episodios valorados en el tiempo con la DM tipo 2, tanto en el conjunto de la muestra como en hombres y mujeres.

Tabla XVII. Relación de episodios sucedidos durante el seguimiento del estudio con la DM tipo 2.

	Riesgo relativo (IC del 95%) entre el grupo de expuestos (DM tipo 2) y no expuestos (no DM tipo 2)		
	Muestra total (n=1.184)	Mujeres (n=664)	Hombres (n=520)
Morbilidad causa CV	n=55 2,49 (1,25-4,94) p=0,009	n=23 2,85 (1,06-7,67) p=0,039	n=32 2,30 (0,89-5,97) p=0,088
Mortalidad causa CV	n=42 4,91 (2,55-9,45) p<0,001	n=21 9,72 (4,13-22,90) p<0,001	n=21 1,99 (0,59-6,79) p=0,270
Mortalidad otras causas	n=61 3,27 (1,80-5,94) p<0,001	n=24 2,70 (1,01-7,23) p=0,048	n=37 3,98 (1,88-8,44) p<0,001
Mortalidad todas causas	n=103 3,89 (2,51-6,04) p<0,001	n=45 5,23 (2,81-9,72) p<0,001	n=58 3,19 (1,69-6,03) p<0,001
Combinado morbilidad causa CV + mortalidad CV	n=97 3,45 (2,16-5,50) p<0,001	n=44 5,41 (2,90-10,09) p<0,001	n=53 2,17 (1,02-4,62) p=0,043
Combinado morbilidad causa CV + mortalidad todas las causas	n=158 3,38 (2,34-4,88) p<0,001	n=68 4,33 (2,57-7,29) p<0,001	n=90 2,86 (1,69-4,86) p<0,001

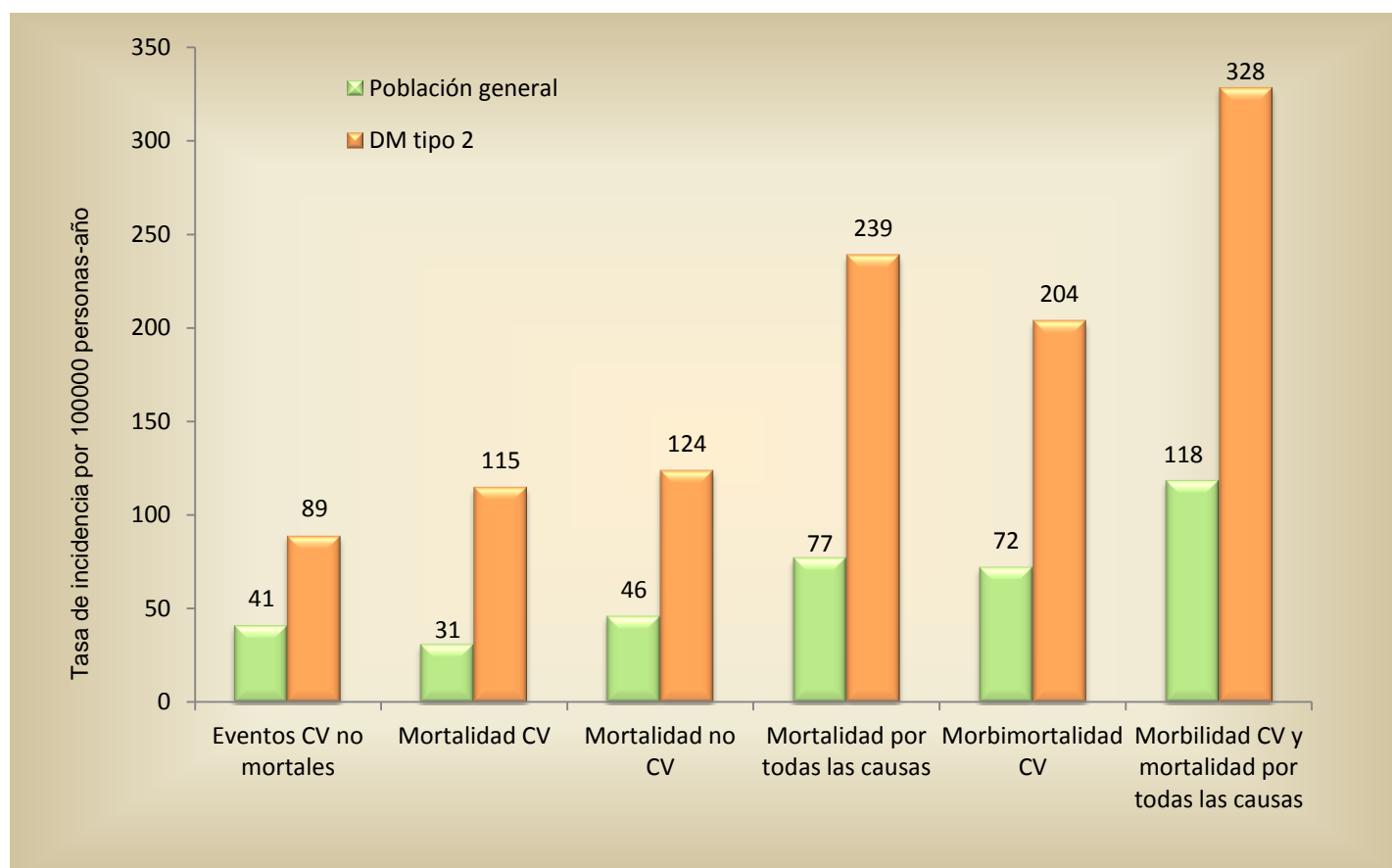
IC: Intervalo de confianza; DM: Diabetes mellitus; n: número de participantes. CV: cardiovascular. Los riesgos relativos se exponen crudos, sin ajustar.

Puede apreciarse como en casi todos los episodios acontecidos, el RR está significativamente más elevado en aquellos pacientes con DM tipo 2, tanto hombres como mujeres, indicando con ello que el grupo de expuestos (pacientes con DM tipo 2) padece más eventos que el grupo de no expuestos (personas no diabéticas). Solo en dos casos en hombres, no se alcanza la significación estadística, en la morbilidad de causa CV y en la mortalidad de causa CV. No obstante, estos resultados son crudos, sin ajustar. Al ajustar por género (ver más adelante) y otras variables con justificación teórica, podrá

apreciarse mejor la influencia independiente de la DM2 en los episodios valorados.

Las tasas de incidencia de eventos por cada 10.000 personas-año sucedidos durante el seguimiento se expresan en la figura 6.

Figura 6. Tasas de incidencia de episodios sucedidos durante el seguimiento.



DM: diabetes mellitus; CV: cardiovascular

En población general, la tasa de eventos CV no mortales fue de 41 eventos por cada 10.000 personas-año (IC 95%: 30-52) y de 89 eventos por cada 10.000 personas-año en diabéticos tipo 2 (IC 95%: 34-143). La tasa de mortalidad de causa CV fue de 31 fallecidos por cada 10.000 personas-año (IC 95%: 22-41) en población general, cifra que aumenta a 115 fallecidos por cada 10.000 personas-año en diabéticos tipo 2 (IC 95%: 53-178). Lo mismo ocurre

con la mortalidad de causa no CV, cuya tasa de incidencia en población general fue de 46 (IC 95%: 34-57) y de 124 (IC 95%: 59-189) en diabéticos tipo 2.

Al agrupar los datos incluyendo la mortalidad, la tasa de mortalidad por todas las causas fue de 77 fallecidos por cada 10.000 personas-año (IC 95%: 62-92) en población general, aumentando considerablemente a 239 fallecidos por cada 10.000 personas-año en diabéticos tipo 2 (IC 95%: 149-329). En el combinado evento CV no mortal y mortalidad CV, la tasa de incidencia fue de 72 por cada 10.000 personas-año (IC 95%: 58-87) en población general y de 204 por cada 10.000 personas-año en diabéticos tipo 2 (IC 95%: 120-287). Al analizar todos los eventos, la tasa de episodios CV no mortales y de mortalidad por todas las causas fue de 118 por cada 10.000 personas-año (IC 95%: 100-136) y de 328 por cada 10.000 personas-año en diabéticos tipo 2 (IC 95%: 222-433).

4.6. Diabetes mellitus tipo 2 y glucemia basal alterada en la muestra de estudio y su relación con los factores de riesgo y enfermedad cardiovascular

Al considerar la GBA en el análisis de la muestra, la distribución de la glucemia clasificada en estos tres grupos (normoglucemia, GBA y DM tipo 2) se muestra en la tabla XVIII.

Tabla XVIII. Prevalencia de la diabetes mellitus y la glucemia basal alterada en la muestra global y por género.

	Total	Mujeres	Hombres
Normoglucemia	762 (64,4)	456 (68,7)	306 (58,8)
GBA	312 (26,3)	142 (21,4)	170 (32,7)
DM	110 (9,3)	66 (9,9)	44 (8,5)

Los datos se expresan en cantidad exacta y (porcentaje). La asociación entre las variables se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado. $p < 0,001$.

GBA: glucemia basal alterada; DM: diabetes mellitus.

Puede observarse una mayor frecuencia de GBA en hombres. En cambio, la frecuencia de DM es superior en mujeres.

En relación a la edad, los pacientes con GBA tenían una media de edad de 51,3 años (DE=16,2), y los pacientes sin alteraciones del metabolismo hidrocarbonado 43,2 años (DE=17,1). En la tabla XIX se muestra la distribución de la DM y la GBA por deciles de edad.

Tabla XIX. Prevalencia de la diabetes mellitus y la glucemia basal alterada por deciles de edad

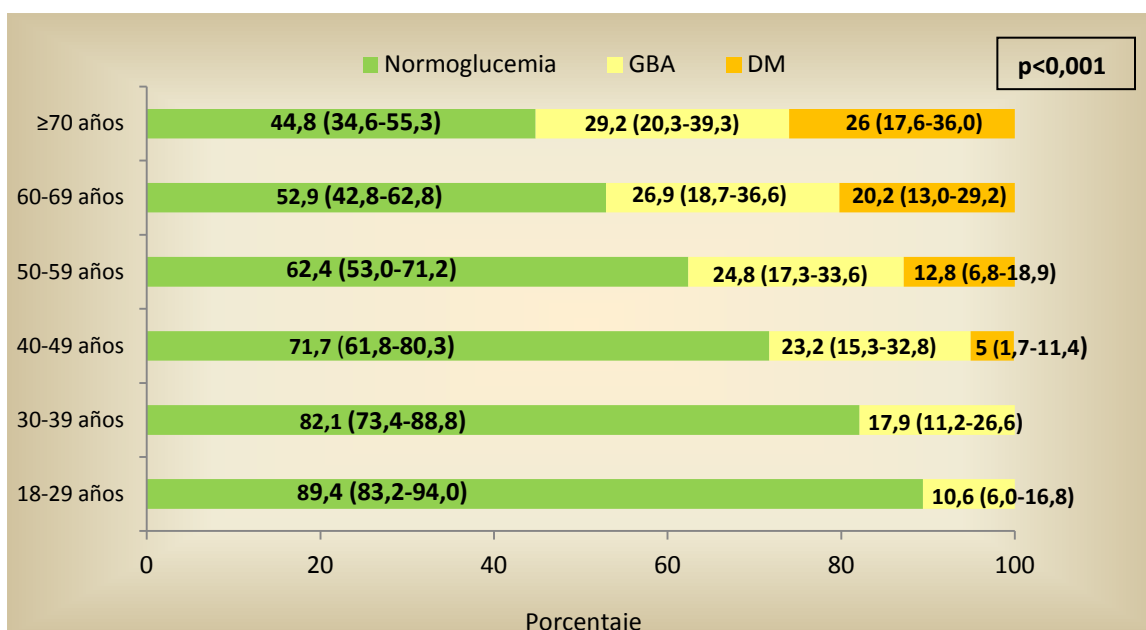
	18-29 años	30-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	≥70 años
Normoglucemia	212 (87,2)	156 (73,2)	111 (62,0)	128 (61,0)	157 (80,5)	94 (42,4)
GBA	31 (12,8)	56 (26,3)	58 (32,4)	55 (26,2)	63 (32,3)	49 (34,0)
DM	0 (0,0)	1 (0,5)	10 (5,6)	27 (12,9)	38 (19,5)	34 (23,6)

Los datos se exponen como valor exacto y (porcentaje). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado. $p < 0,001$. Prueba de *Mantel-Haenszel*, mismo valor de p .
GBA: glucemia basal alterada; DM: diabetes mellitus.

Se observa ya una prevalencia de la GBA desde edades tempranas con un aumento marcado a partir de los 30 años, mientras que la diabetes comienza a tener una prevalencia clara a partir de los 40 años.

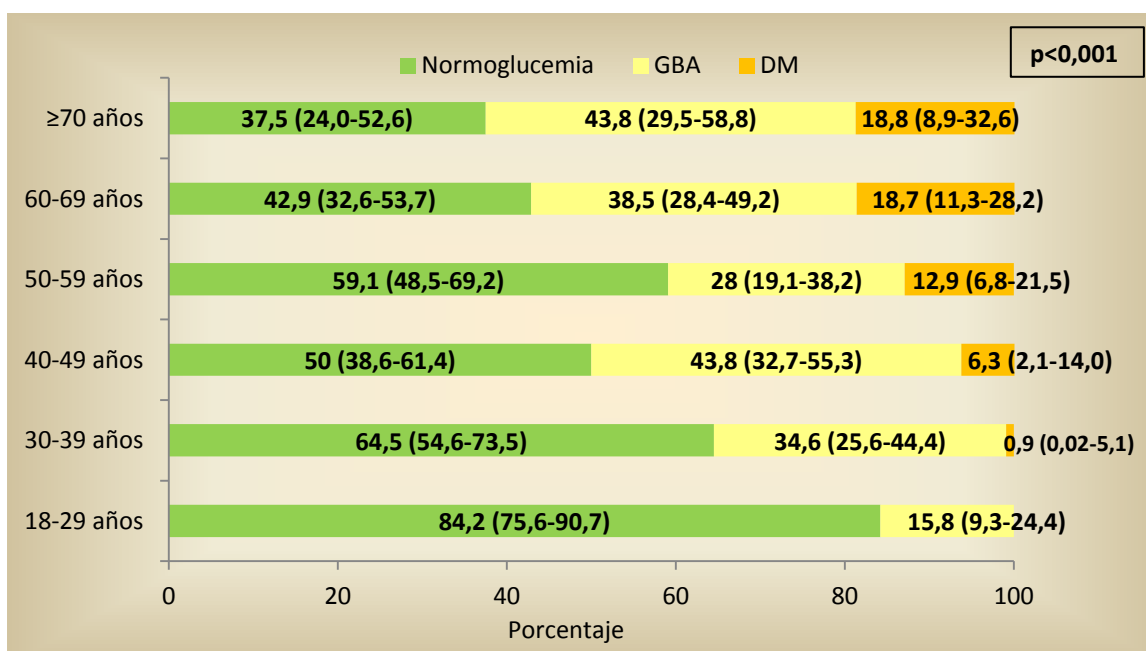
Valorando estos datos en función del género y deciles de edad, se halló una prevalencia superior de la GBA en hombres desde edades tempranas, como se observa en las siguientes figuras:

Figura 7. Prevalencia de la diabetes mellitus y glucemia basal alterada en mujeres por deciles de edad.



DM: Diabetes mellitus. GBA: Glucemia basal alterada. Los datos se expresan como porcentaje e (intervalo de confianza del 95%).

Figura 8. Prevalencia de la diabetes mellitus y glucemia basal alterada en hombres por deciles de edad.



DM: Diabetes mellitus. GBA: Glucemia basal alterada. Los datos se expresan como porcentaje e (intervalo de confianza del 95%).

En la siguiente tabla se exponen la prevalencia y valores medios de los FRCV relacionados con la DM.

Tabla XX. Descripción de los principales factores de riesgo relacionados con la diabetes mellitus y la glucemia basal alterada.

	Normoglucemia n=762	GBA n=312	DM n=110	p
Antecedentes familiares				
AF de CI temprano: n (%)	80 (10,5)	30 (9,6)	10 (9,1)	0,846
Anamnesis y exploración física				
Paquetes-año	14,8 (17,1)	18,8 (18,6)	37,8 (24,1)	<0,01*
PAS (mmHg)	127,7 (20,3)	137,5 (21,5)	148,5 (21,5)	<0,001†
PAD (mmHg)	79,4 (12,2)	84,6 (11,8)	85,5 (12,8)	<0,001‡
IMC (kg/m ²)	26,5 (4,6)	28,7 (4,9)	29,7(5,0)	<0,001‡
ITB	1,06 (0,12)	1,07 (0,14)	1,04 (0,15)	<0,05§
Variables analíticas				
Glucemia basal (mg/dL)	88,0 (7,4)	106,9 (5,9)	162,8 (53,1)	<0,001†
Colesterol (mg/dL)	195,1 (38,3)	204,9 (37,8)	210,1 (44,3)	<0,01‡
Triglicéridos (mg/dL)	93,6 (61,7)	113,3 (84,7)	128,5 (67,4)	<0,001‡
cHDL (mg/dL)	48,2 (12,0)	45,3 (11,8)	43,3 (11,0)	<0,01‡
Colesterol no cHDL (mg/dL)	146,9 (38,6)	159,6 (38,2)	166,8 (42,9)	<0,001‡
Cociente triglicéridos/cHDL	2,2 (1,8)	2,9 (3,2)	3,3 (2,3)	<0,001‡
FRCV				
Fumadores: n (%)	286 (37,5)	87 (27,9)	12 (10,9)	<0,001
HTA: n (%)	257 (33,7)	168 (53,8)	76 (69,1)	<0,001
Hipercolesterolemia: n (%)	336 (44,1)	174 (55,8)	70 (63,6)	<0,001
Hipertrigliceridemia: n (%)	97 (12,7)	59 (18,9)	30 (27,3)	<0,001
cHDL bajo: n(%) ^a	271 (35,6)	137 (43,9)	62 (56,4)	<0,001
Obesidad: n (%)				<0,001
Normopeso	313 (41,1)	71 (22,8)	15 (13,6)	
Sobrepeso	294 (38,6)	128 (41,0)	49 (44,5)	
Obesidad	155 (20,3)	113 (36,2)	46 (41,8)	
ITB patológico (%)	50 (6,6)	16 (5,1)	14 (12,7)	0,023

Las variables cualitativas se exponen como valor exacto y (porcentaje). Las cuantitativas como media y (desviación estándar). La asociación entre las variables cualitativas se ha realizado con la prueba de la *ji* al cuadrado y la prueba de *Mantel-Haenszel* y la comparación entre medias con el análisis de la varianza de una vía; como contraste *a posteriori*, la prueba de *Bonferroni*.

GBA: glucemia basal alterada; DM: diabetes mellitus; n=número de participantes; AF de CI: antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial.

^a: cHDL bajo indica un punto de corte en el cHDL <45 mg/dl en mujeres y <40 mg/dl en hombres.

*: diferencia significativa entre normoglucemia y DM y entre GBA y DM tras aplicar la corrección de *Bonferroni*.

†: diferencia significativa entre los tres grupos.

‡: diferencia significativa entre normoglucemia y GBA y entre normoglucemia y DM.

§: diferencia significativa entre GBA y DM.

||: Prueba de *Mantel-Haenszel* $p < 0,001$.

Estos resultados muestran un aumento gradado de la prevalencia de todos los FRCV expuestos, conforme se pasa de normoglucemia a GBA y a DM, excepto en el caso del hábito tabáquico. Los valores medios del resto de las variables van aumentando en el mismo sentido, excepto en el caso del cHDL en el que se aprecia un descenso y en el ITB que presenta su valor más alto en la GBA, pero la prevalencia de un ITB < 0,9 es significativamente mayor en los pacientes con DM, como era de esperar.

Tras un seguimiento medio de 10,6 años (DE=2,4), se valoraron los episodios sucedidos, tal como se muestra en la tabla XXI.

Tabla XXI. Relación entre la diabetes mellitus y la glucemia basal alterada y los episodios sucedidos durante el seguimiento del estudio.

	Total	Normoglucemia	GBA	DM
Eventos CV no mortales	55 (4,6)	29 (3,8)	16 (5,1)	10 (9,1)
Mortalidad causa CV	42 (3,5)	16 (2,1)	13 (4,2)	13 (11,8)
Mortalidad no CV	61 (5,2)	27 (3,5)	20 (6,4)	14 (12,7)
Sin eventos	853 (72,0)	575 (75,5)	220 (70,5)	58 (52,7)
Pérdidas	173 (14,6)	115 (15,1)	43 (13,8)	15 (13,6)

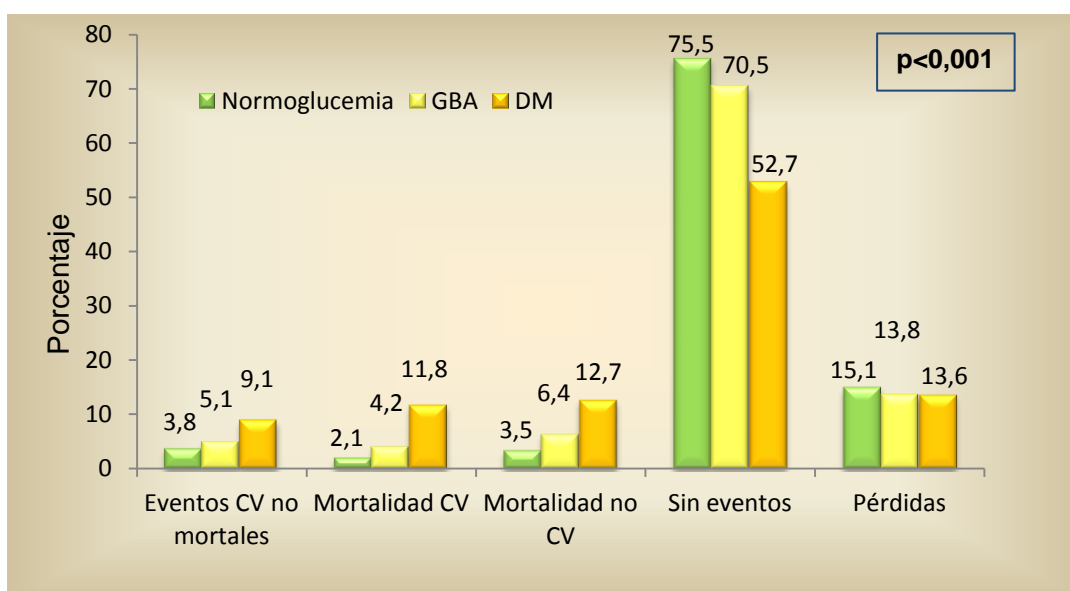
Los datos se exponen como valor exacto y (porcentaje). La comparación entre los grupos se ha realizado con la prueba de *ji* al cuadrado cuadrado y la prueba de *Mantel-Haenszel*. $p=0,001$ en ambos casos.

DM: diabetes mellitus; CV: cardiovascular.

De forma parecida a como se apreció al observar la relación de la GBA y la DM con los FRCV, los episodios sucedidos presentaron también un aumento gradado con diferencias significativas, tanto en la morbimortalidad de causa CV como en la mortalidad no CV en los grupos de normoglucemia, GBA y DM, en este orden.

La siguiente figura, complementa de forma gráfica estos resultados.

Figura 9. Eventos mortales y no mortales durante el seguimiento.



GBA: glucemia basal alterada. DM: diabetes mellitus. CV: cardiovascular

Si se agrupan los episodios sucedidos, los eventos relacionados con las ECV se muestran en la tabla XXII.

Tabla XXII. Episodios combinados sucedidos durante el seguimiento

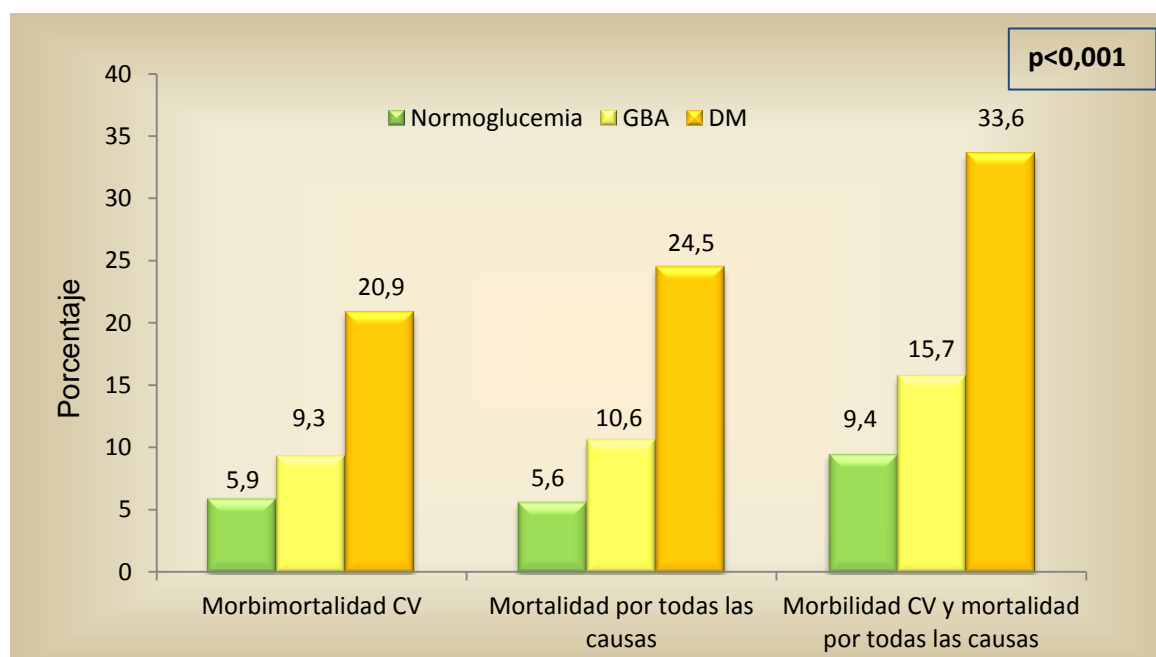
	Total	Normoglucemia	GBA	DM
Morbimortalidad CV	97 (8,1%)	45(5,9%)	29 (9,3%)	23 (20,9%)
Mortalidad por todas las causas	103 (8,7%)	43 (5,6%)	33 (10,6%)	27 (24,5%)
Morbilidad CV y mortalidad por todas las causas	158 (13,3%)	72 (9,4%)	49 (15,7%)	37(33,6%)

Los datos se exponen como valor exacto y (porcentaje). La comparación entre los grupos se ha realizado con la prueba de *ji* al cuadrado cuadrado y la prueba de *Mantel-Haenszel*. $p<0,001$ en ambos casos. GBA: glucemia basal alterada. DM: diabetes mellitus; CV: cardiovascular.

Como era de esperar, al agrupar los episodios, el resultado obtenido es similar al de los eventos analizados en la tabla XXI. Es decir, mayor número de episodios combinados en GBA y en DM.

La figura 10 muestra el total de eventos y la combinación por mortalidad por todas las causas y morbilidad CV ocurridos durante el seguimiento.

Figura 10. Eventos combinados sucedidos durante el seguimiento.



GBA: glucemia basal alterada. DM: diabetes mellitus. CV: cardiovascular

Aunque las tablas XXI y XXII y las figuras 9 y 10, han mostrado los primeros episodios en cada uno de los grupos, esta exposición se ha realizado a título informativo de qué número de eventos sucedidos son más frecuentes en estos grupos. Pero estas diferencias no tienen en cuenta el factor tiempo transcurrido, imprescindible para entender la relación de la DM tipo 2 y de la GBA con los eventos sucedidos. Para exponerlos de este modo, se han calculado los RR crudos que relacionan los diferentes episodios valorados en el tiempo con la DM tipo 2 y la GBA, tanto en el conjunto de la muestra como en hombres y mujeres.

Tabla XXIII. Relación de episodios sucedidos durante el seguimiento del estudio en la muestra total con la GBA y la DM tipo 2 tomando en ambos casos como referencia las personas con cifras normales de glucosa.

	Riesgo relativo (IC del 95%) entre el grupo de expuestos (GBA y DM tipo 2) y no expuestos (normoglucemia)	
	RR (IC del 95%)	p
Morbilidad causa CV n=55	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,40 (0,76-2,57) DM: 2,77 (1,35-5,68)	0,282 0,006
Mortalidad causa CV n=42	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 2,14 (1,03-4,45) DM: 6,44 (3,10-13,4)	0,042 <0,001
Mortalidad otras causas n=61	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,88 (1,05-3,35) DM: 4,08 (2,14-7,78)	0,033 <0,001
Mortalidad todas causas n=103	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,98 (1,26-3,11) DM: 4,96 (3,06-8,02)	0,003 <0,001
Combinado morbilidad causa CV + mortalidad CV n=97	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,66 (1,04-2,65) DM: 4,08 (2,47-6,75)	0,033 <0,001

Combinado morbilidad causa CV + mortalidad todas las causas n=158	Normoglucemia: Referencia: 1	0,318
	GBA: 1,65 (0,61-4,39)	0,026
	DM: 3,28 (1,15-9,30)	

IC: intervalo de confianza; GBA: glucemia basal alterada; DM: diabetes mellitus; RR: riesgo relativo; CV: cardiovascular; n: número de eventos correspondiente a cada casilla. Los riesgos relativos se exponen crudos, sin ajustar

Puede observarse cómo el RR está más elevado en aquellos sujetos con GBA y todavía más elevado en pacientes con DM tipo 2, indicando con ello que los grupos de expuestos (GBA y DM tipo 2) padecen más eventos que el grupo de no expuestos (normoglucemia). Solo en dos casos en sujetos con GBA no se alcanza la significación estadística, en la morbilidad de causa CV y en el combinado morbilidad CV y mortalidad por todas las causas. No obstante, estos resultados son crudos, sin ajustar. Al ajustar por género (ver más adelante) y otras variables con justificación teórica, podrá apreciarse mejor la influencia independiente de la GBA en los episodios valorados.

Tabla XXIV. Relación de episodios sucedidos durante el seguimiento del estudio en hombres y mujeres con la GBA y la DM tipo 2 tomando en ambos casos como referencia las personas con cifras normales de glucosa.

	Riesgo relativo (IC del 95%) entre el grupo de expuestos (GBA y DM2) y no expuestos (normoglucemia)	
	Mujeres n=664	Hombres n=520
Morbilidad causa CV n=55	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,65 (0,62-4,39) p=0,318 DM: 3,28 (1,15-9,30) p=0,026 n=23	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,81 (1,01-3,27) p=0,049 DM: 5,14 (2,93-9,03) p<0,001 n=32
Mortalidad causa CV n=42	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 2,75 (0,84-9,01) p=0,095 DM: 13,68 (4,97-37,64) p<0,001 n=22	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,73 (0,68-4,41) p=0,253 DM: 2,45 (0,67-8,95) p=0,174 n=21
Mortalidad otras causas	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,53 (0,58-4,02) p=0,390	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,87 (0,89-3,93) p=0,097

n=61	DM: 3,03 (1,08-8,51) p=0,035 n=24	DM: 5,20 (2,25-12,01) p<0,001 n=37
Mortalidad todas causas n=103	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,91 (0,91-4,02) p=0,087 DM: 6,34 (3,22-12,48) p<0,001 n=45	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,81 (1,01-3,23) p=0,046 DM: 4,06 (2,03-8,14) p<0,001 n=58
Combinado morbilidad causa CV + mortalidad CV n=97	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 2,02 (0,95-4,27) p=0,067 DM: 6,69 (3,37-13,27) p<0,001 n=44	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,31 (0,72-2,34) p=0,373 DM: 2,40 (1,09-5,29) p=0,030 n=53
Combinado morbilidad causa CV + mortalidad todas las causas n=158	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,81 (1,01-3,27) p=0,049 DM: 5,14 (2,93-9,03) p<0,001 n=68	Normoglucemia: Referencia: 1 GBA: 1,51 (0,95-2,39) p=0,084 DM: 3,36 (1,91-5,92) p<0,001 n=90

IC: intervalo de confianza; GBA: glucemia basal alterada; DM: diabetes mellitus; RR: riesgo relativo; CV: cardiovascular; n: número de eventos correspondiente a cada casilla. Los riesgos relativos se exponen crudos, sin ajustar

Al analizar los RR por género, se aprecia cómo en casi todos los episodios acontecidos, estos son más elevados en sujetos con GBA y significativamente más elevados en aquellos pacientes con DM tipo 2, tanto hombres como mujeres, indicando con ello que los grupos de expuestos (sujetos con GBA y pacientes con DM tipo 2) padecen más eventos que el grupo de no expuestos (normoglucémicos). Sin embargo, solo se alcanza significación estadística en hombres con GBA en la morbilidad CV y en la mortalidad por todas las causas y en mujeres con GBA en el combinado morbilidad CV y mortalidad por todas las causas. En el caso de la DM, solo la mortalidad de causa CV en hombres no alcanza niveles de significación estadística. No obstante, estos resultados son crudos, sin ajustar. Al ajustar por género (ver más adelante) y otras variables con justificación teórica, podrá apreciarse mejor la influencia independiente de la DM tipo 2 en los episodios valorados.

4.7. Diabetes mellitus como factor predictor independiente de mortalidad

Se ha estimado la probabilidad de supervivencia de los pacientes diabéticos frente a los no diabéticos, mediante el método de *Kaplan-Meier*, tanto para los eventos mortales como no mortales (figuras 11, 12, 13, 14 y 15).

Figura 11. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar los eventos cardiovasculares no mortales en DM y no DM.

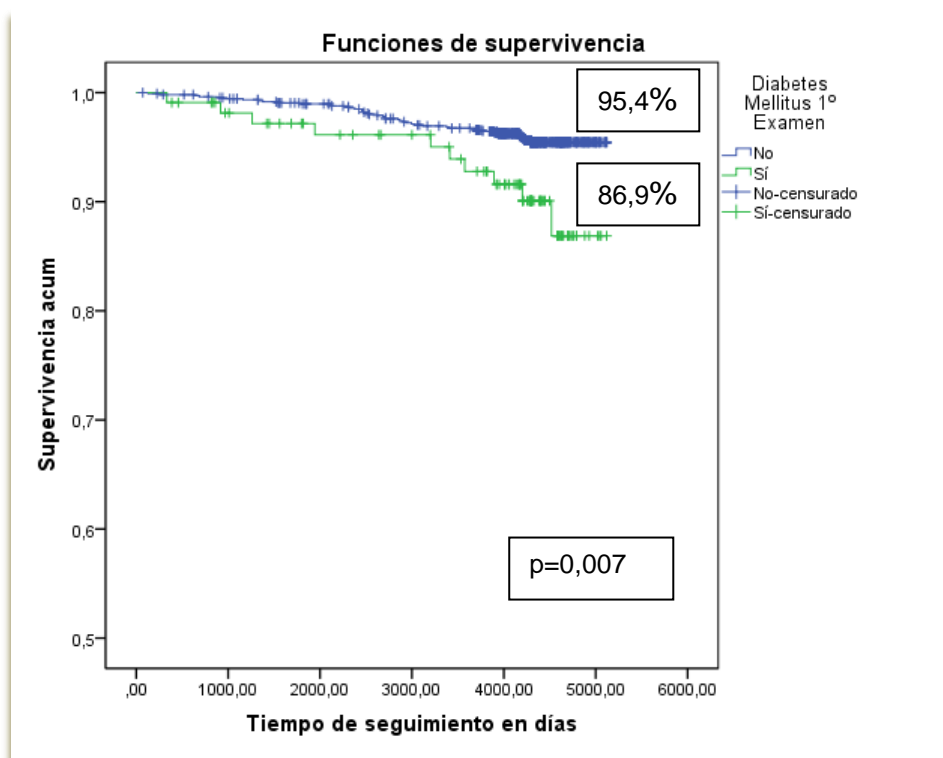


Figura 12. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar la mortalidad cardiovascular en DM y no DM.

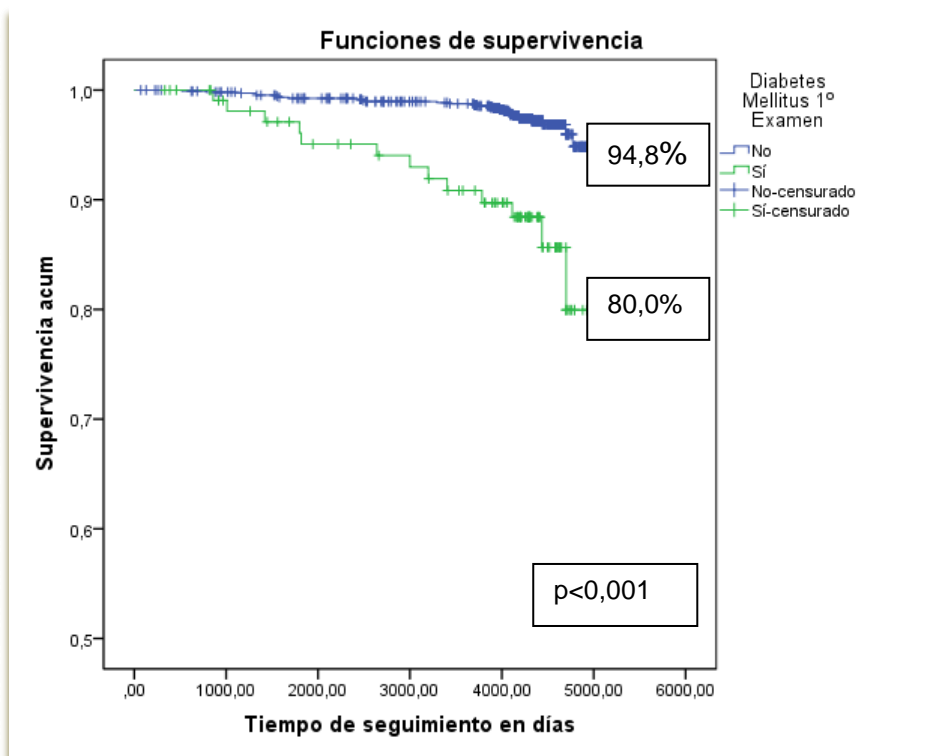


Figura 13. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar la mortalidad por todas las causas en DM y no DM.

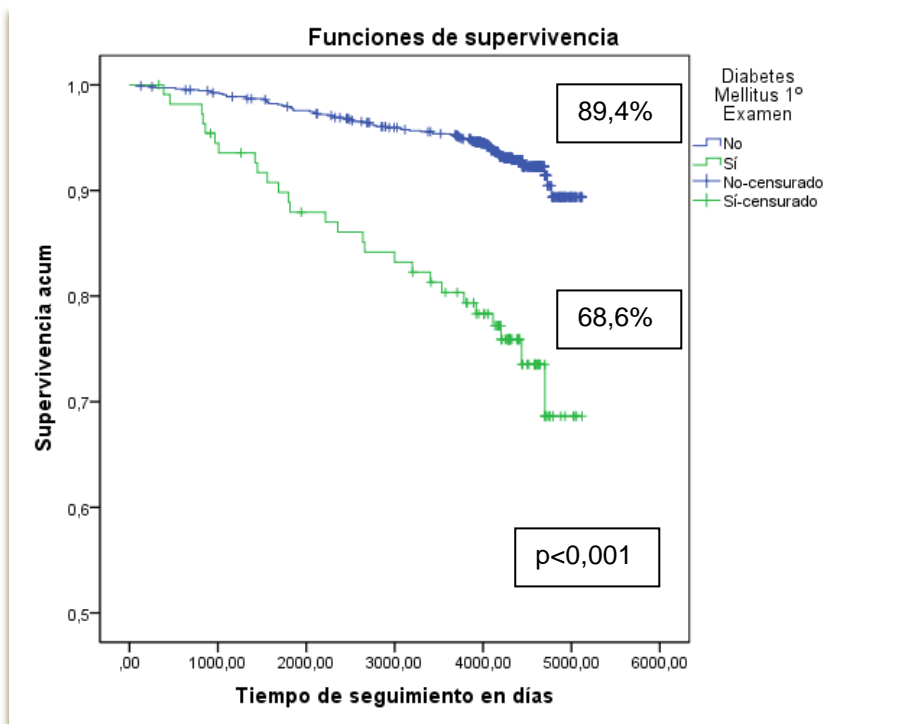


Figura 14. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar la morbilidad cardiovascular en DM y no DM.

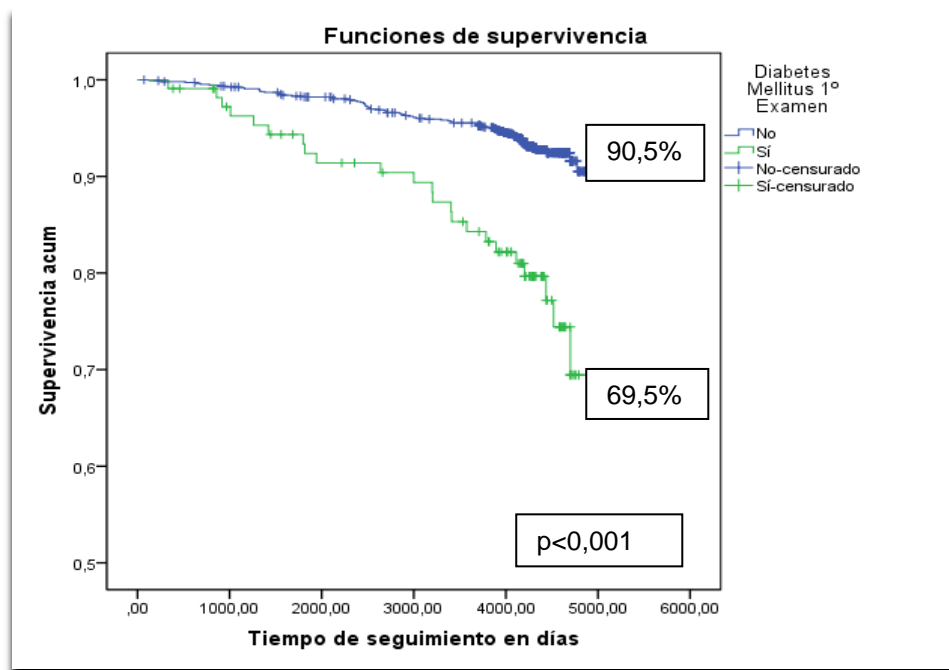
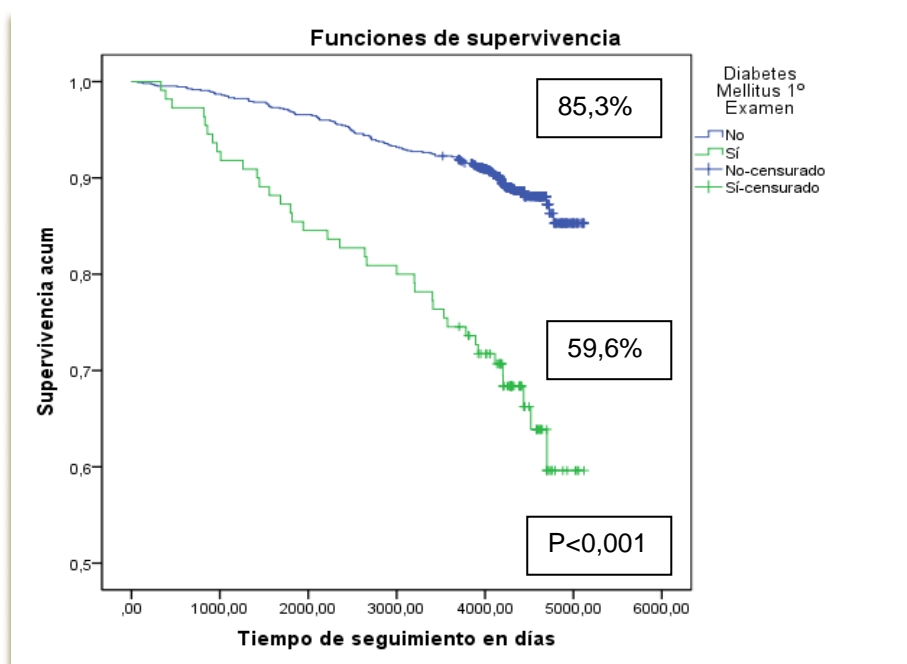


Figura 15. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar de manera conjunta la morbilidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en DM y no DM.



La comparación entre los grupos se ha realizado con el test de rangos logarítmicos en las figuras 11-15.

Se observa una disminución de la supervivencia, estadísticamente significativa, para cualquiera de los eventos analizados en el grupo con DM.

A continuación se exponen las HR de las variables que, en los diferentes modelos de regresión, resultaron predictoras de manera independiente para los diferentes eventos considerados.

Tabla XXV. Variables predictoras de eventos mortales y no mortales.

	HR (IC del 95%)	p
Variables predictoras de eventos CV no mortales		
Género		
Mujer (referencia)	1	
Hombre	2,25 (1,31-3,87)	0,003
Edad (cada 5 años)	1,40(1,28-1,54)	< 0,001
Diabetes mellitus		
No (referencia)	1	
Sí	1,26 (0,62-2,53)	0,523
Hipercolesterolemia		
No (referencia)	1	
Sí	2,04 (1,11-3,75)	0,022
Variables predictoras de mortalidad CV		
Edad (cada 5 años)	2.19(1,84-2,59)	< 0,001
Diabetes mellitus		
No (referencia)	1	
Sí	2,00 (1,02-3,90)	0,042
Fumador		
No (referencia)	1	
Sí	2,67 (1,18-6,06)	0,019
Variables predictoras de mortalidad por todas las causas		
Género		
Mujer (referencia)	1	
Hombre	1,90 (1,22-2,95)	0,005
Edad (cada 5 años)	1,76 (1,61-1,93)	< 0,001
Diabetes mellitus		
No (referencia)	1	
Sí	1,67 (1,08-2,64)	0,020
Fumador		
No (referencia)	1	
Sí	2,00 (1,18-3,38)	0,009

Variables predictoras de morbimortalidad CV		
Género		
Mujer (referencia)	1	
Hombre	1,83 (1,17-2,89)	0,009
Edad (cada 5 años)	1,61 (1,47-1,76)	< 0,001
Diabetes mellitus		
No (referencia)	1	
Sí	1,56 (0,97-2,51)	0,064
Fumador		
No (referencia)	1	
Sí	1,78 (1,03-3,06)	0,038
Hipercolesterolemia		
No (referencia)	1	
Sí	1,57 (1,02-2,42)	0,042
Variables predictoras de eventos CV no mortales y mortalidad por todas las causas		
Género		
Mujer (referencia)	1	
Hombre	1,88 (1,32-2,69)	<0,001
Edad (cada 5 años)	1,61 (1,54-1,76)	< 0,001
Diabetes mellitus		
No (referencia)	1	
Sí	1,51 (1,04-2,20)	0,028
Fumador		
No (referencia)	1	
Sí	1,85 (1,22-2,80)	0,004

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.; CV: cardiovascular. Las variables predictoras que se han considerado han sido: género, edad, HTA, DM tipo 2, grado de obesidad, consumo de tabaco, hipercolesterolemia, cociente triglicéridos/cHDL e índice tobillo-brazo.

Puede observarse cómo la DM tipo 2 ha resultado ser una variable predictora independiente en los principales *end points* duros, más intenso en la mortalidad de causa CV. En cambio, no ha resultado predictora en los episodios CV no mortales ni en la morbimortalidad de causa CV.

Han resultado ser predictores para eventos CV no mortales el género masculino, la edad y la hipercolesterolemia. En el caso de la mortalidad CV, la edad, la DM, que multiplicó en un 100% la ocurrencia de la mortalidad de causa CV (IC 95%: 1,02-3,90) respecto a los no diabéticos, y el hábito tabáquico. Al analizar la mortalidad por todas las causas, el género masculino, la edad, el hábito tabáquico y la DM, que multiplicó el riesgo de mortalidad por 1,67 (IC 95%: 1,08-2,64) han sido las variables predictoras. Al observar la

morbimortalidad CV, el género masculino, la edad, el hábito tabáquico y la hipercolesterolemia, tendiendo la DM a la significación estadística. Y en el combinado en el que intervienen los eventos CV no mortales y la mortalidad por todas las causas, las variables predictoras han sido el género masculino, la edad, el hábito tabáquico y la DM, que multiplicó el riesgo por 1,51 (IC 95%: 1,04-2,20).

4.8. Diabetes mellitus y glucemia basal alterada como factores predictores independientes de mortalidad

Se ha estimado la probabilidad de supervivencia de los pacientes normoglucémicos frente a los pacientes con GBA y frente a los diabéticos, mediante el método de *Kaplan-Meier*, tanto para los eventos mortales como no mortales (figuras 16, 17, 18, 19 y 20).

Figura 16. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar los eventos cardiovasculares no mortales en DM, GBA y normoglucemia.

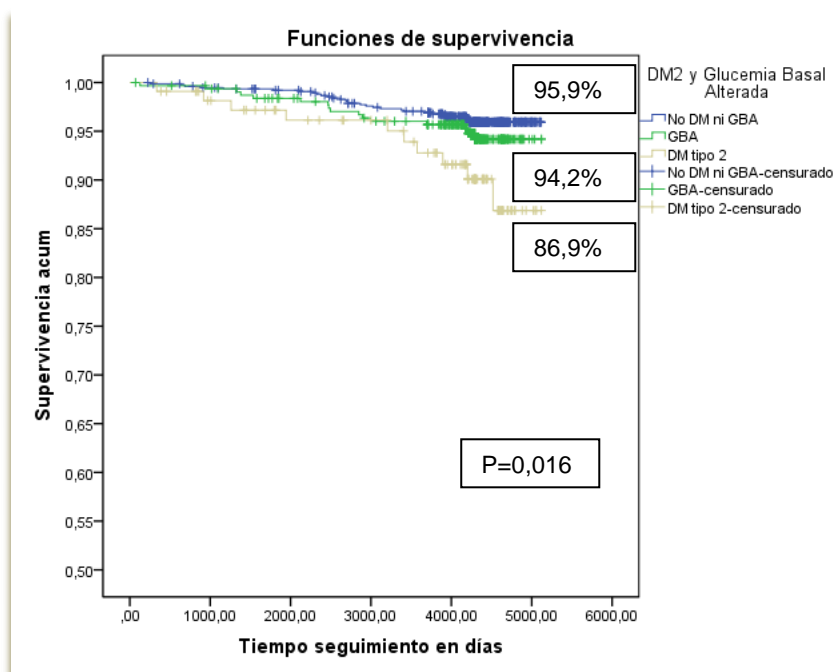


Figura 17. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar la mortalidad cardiovascular en DM, GBA y normoglucemia.

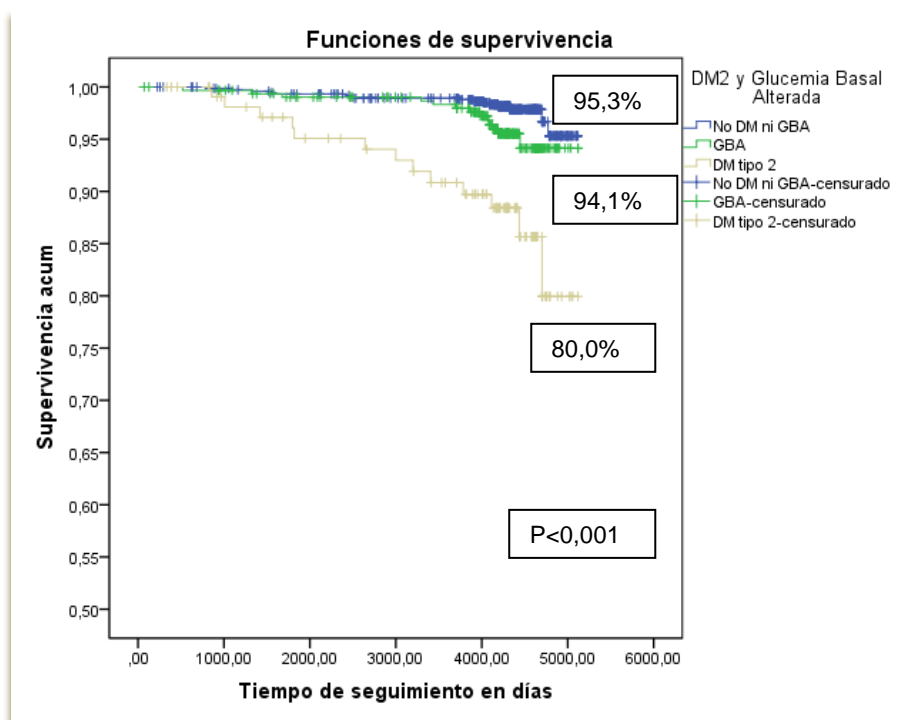


Figura 18. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar la mortalidad por todas las causas en DM, GBA y normoglucemia.

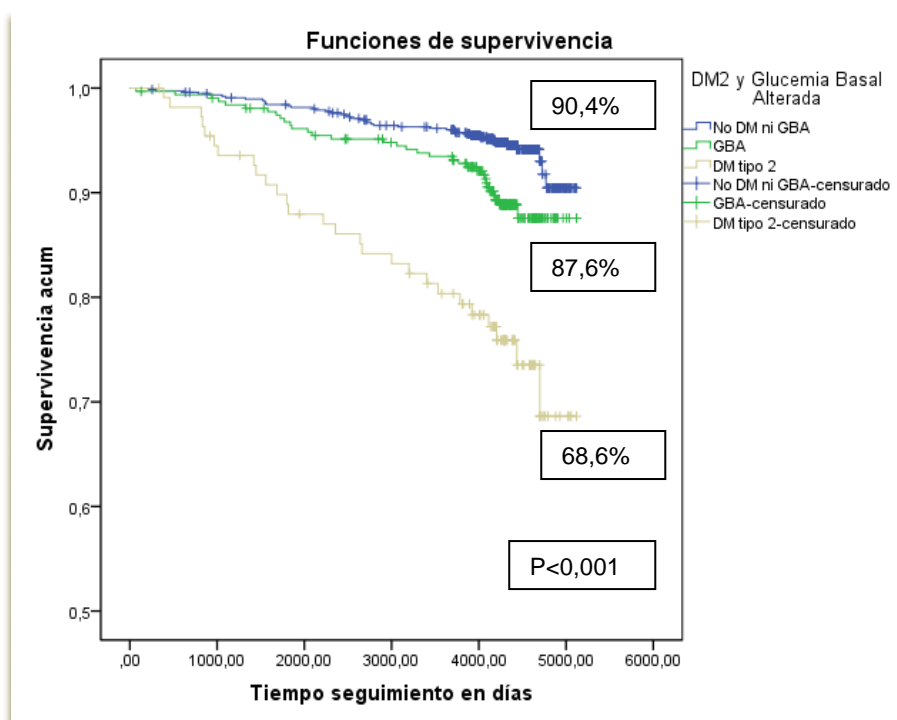


Figura 19. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar la morbimortalidad CV en DM, GBA y normoglucemia.

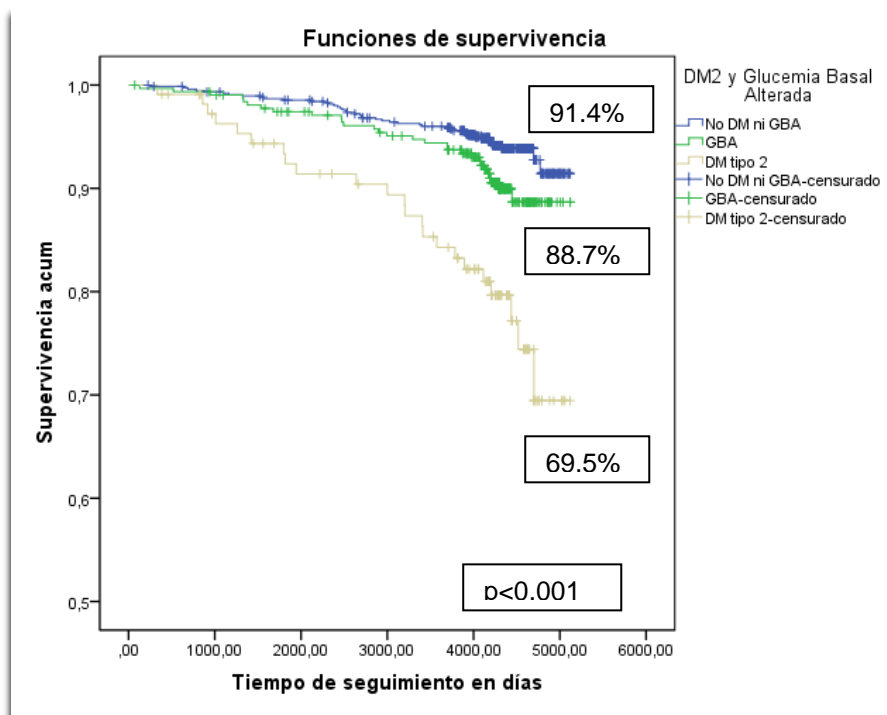
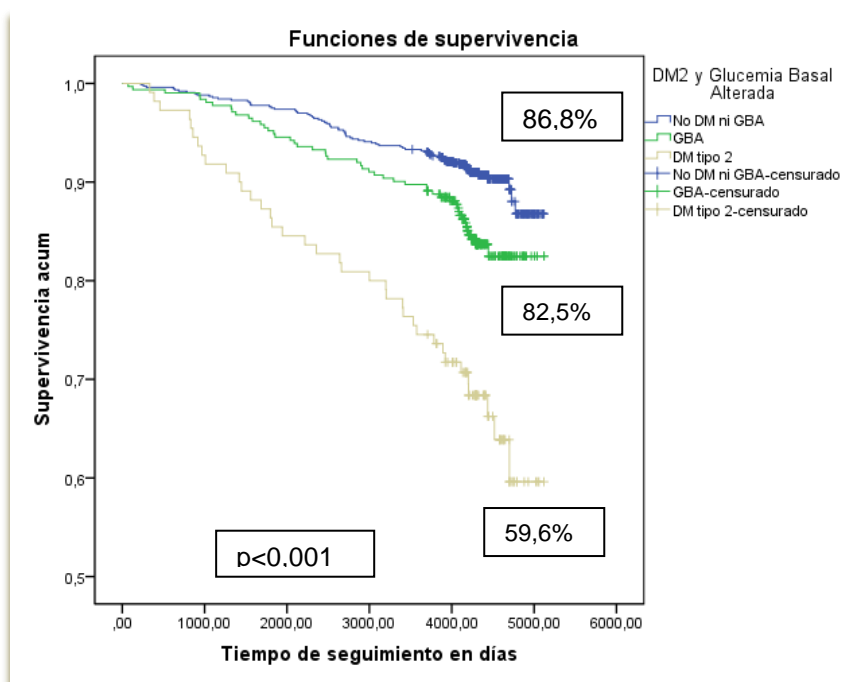


Figura 20. Probabilidad de supervivencia acumulada al valorar de manera conjunta los eventos cardiovasculares no mortales y la mortalidad por todas las causas en DM, GBA y normoglucemia.



La comparación entre los grupos se ha realizado con el test de rangos logarítmicos en las figuras 16-20.

Se observa una disminución de la supervivencia, estadísticamente significativa, para cualquiera de los eventos analizados en el grupo con GBA y con DM.

En la tabla XXVI se exponen las HR obtenidas para las variables que han resultado predictoras de manera independiente después de ajustar por las variables con buena justificación teórica incluidas en los modelos siguientes.

Tabla XXVI. Factores de riesgo predictores de los eventos mortales y no mortales.

	HR (IC del 95%)	p
Variables predictoras de eventos CV no mortales		
Género		
Mujer (referencia)	1	
Hombre	2,25 (1,31-3,87)	0,003
Edad (cada 5 años)	1,40 (1,28-1,54)	< 0,001
Diabetes mellitus		
Normoglucemia (referencia)	1	
GBA	0,80 (0,43-1,51)	0,494
DM	1,15 (0,55-2,41)	0,718
Hipercolesterolemia		
No (referencia)	1	
Sí	2,04 (1,11-3,75)	0,022
Variables predictoras de mortalidad CV		
Edad (cada 5 años)	2,19(1,84-2,59)	< 0,001
Fumador		
No (referencia)	1	
Sí	2,42 (1,07-5,45)	0,033
Diabetes mellitus		
Normoglucemia (referencia)	1	
GBA	1,13 (0,54-2,37)	0,750
DM	2,11 (1,00-4,45)	0,051
Variables predictoras de mortalidad por todas las causas		
Género		
Mujer (referencia)	1	
Hombre	1,89 (1,21-2,94)	0,005
Edad (cada 5 años)	1,76 (1,61-1,93)	< 0,001
Diabetes mellitus		
Normoglucemia (referencia)	1	
GBA	1,06 (0,67-1,67)	0,808
DM	1,73 (1,06-2,82)	0,027

Fumador No (referencia) Sí	1 2,00 (1,18-3,38)	0,009
Variables predictoras de morbimortalidad CV		
Género Mujer (referencia) Hombre	1 1,85 (1,17-2,91)	0,009
Edad (cada 5 años)	1,61(1,47-1,76)	< 0,001
Diabetes mellitus Normoglucemia (referencia) GBA DM	1 0,94 (0,59-1,50) 1,53 (0,92-2,54)	0,793 0,105
Fumador No (referencia) Sí	1 1,77 (1,03-3,05)	0,039
Hipercolesterolemia No (referencia) Sí	1 1,57 (1,02-2,42)	0,042
Variables predictoras de eventos CV no mortales y mortalidad por todas las causas		
Género Mujer (referencia) Hombre	1 1,88 (1,32-2,69)	0,001
Edad (cada 5 años)	1,61(1,54-1,76)	< 0,001
Diabetes mellitus Normoglucemia (referencia) GBA DM	1 0,99 (0,68-1,42) 1,51 (1,01-2,56)	0,945 0,045
Fumador No (referencia) Sí	1 1,85 (1,22-2,80)	0,004

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.; CV: cardiovascular. Las variables predictoras que se han considerado han sido: género, edad, HTA, DM tipo 2, GBA, grado de obesidad, consumo de tabaco, hipercolesterolemia, cociente triglicéridos/cHDL e índice tobillo-brazo.

Al incluir la GBA en el análisis de regresión, esta no ha resultado ser predictora de ninguno de los eventos analizados. El resto de variables que han resultado predictoras en los modelos que solo incluían la DM (tabla XXV), han permanecido con valores similares en estos nuevos modelos que han incluido GBA y DM, excepto en la asociación de la DM con mortalidad CV, que en este nuevo modelo no es significativa, pero en la se aprecia una relación muy próxima a la significación estadística.

5. DISCUSIÓN

5.1. Aspectos generales

El diseño del estudio ha sido de tipo cohorte, se trata por tanto, de un estudio observacional, longitudinal y prospectivo procedente de una muestra de población general española, seguido durante un período medio de 10,6 años.

La utilidad de los diseños de cohortes consiste en la descripción de la historia natural de la enfermedad, el contraste de hipótesis sobre factores causales, el estudio de tendencias seculares de los factores de riesgo y su relación con la morbilidad y la mortalidad, la evaluación pronóstica de la enfermedad y la observación de la efectividad de las intervenciones y los procedimientos a escala poblacional. Una de las ventajas principales de los diseños de cohorte consiste en que el seguimiento de los sujetos durante cierto tiempo permite la recogida sistemática de información de lo ocurrido y realizar una completa descripción de la historia natural del efecto estudiado. Además, el inicio del estudio a partir de una cohorte de sujetos no afectados aún por el efecto en cuestión permite una mejor planificación de la información de las variables que se van a controlar en el diseño del estudio, la valoración de la exposición evitando los posibles sesgos en su medición e incrementando la fiabilidad de dicha valoración, y una mayor flexibilidad a la hora de incorporar variables de estudio durante el período de seguimiento¹⁶⁶.

La selección de la muestra se realizó basándose en la población censal de la provincia de Albacete, mediante muestreo aleatorio, estratificado y bietápico, que limitó el sesgo de selección y garantizó la representatividad de la muestra de estudio.

El efecto de las pérdidas en el seguimiento es uno de los sesgos más importantes en los estudios de cohortes e inherentes al tipo de diseño. Si las pérdidas de participantes durante el período de seguimiento son iguales o mayores al 30%, se debate la validez externa del estudio¹⁶⁶, aunque es a partir

del 15% cuando empieza a cuestionarse¹⁶⁷. Las pérdidas registradas durante el seguimiento alcanzaron el 14,6%; por tanto, la validez externa del estudio no se encuentra amenazada. Por otro lado, no se han observado diferencias significativas, ni clínicamente relevantes, respecto a los participantes que han permanecido en el estudio.

En relación a los FRCV analizados, se ha observado una prevalencia de la HTA del 42,3%, similar a la descrita en estudio DARIOS⁶⁴ (43%), que analiza datos de once estudios desarrollados en diez comunidades autónomas españolas entre los años 2000-2009. La prevalencia de la hipercolesterolemia ha sido del 49%, cercana al 50-60% descrita para España¹⁶⁸ (corte ≥ 200 mg/dL). En relación a la obesidad, los datos publicados muestran una prevalencia entre el 15,5%¹⁶⁹ y el 29%⁶⁴, diferencias debidas principalmente al método de medida de los datos antropométricos y a las características de la muestra. En el estudio ENRICA⁶⁶, que aporta datos con mediciones directas de las variables, el 23% de la población presenta obesidad y el 39% sobrepeso, resultados concordantes con los datos observados en la muestra del estudio, 26,5% y 39,8%, respectivamente, donde también se realizaron medidas directas. La prevalencia de consumo de tabaco se sitúa en el 34% en población general adulta española¹⁷⁰ y en el 32,5% en este estudio. Así, se observa, una prevalencia de los FRCV en la muestra de estudio similar a la estimada en España.

Los datos relacionados con la DM tipo 2 se desarrollan en los siguientes apartados.

5.2. Prevalencia de la diabetes mellitus y de la glucemia basal alterada en la provincia de Albacete

La prevalencia de la DM en la muestra del estudio fue de 9,3%, siendo más frecuente en mujeres (60% frente al 40% en hombres), la cual aumenta con la edad, apreciándose una importante prevalencia a partir de los 40 años.

Por género y grupos de edad, la DM fue más frecuente en hombres hasta los 60 años, a partir de los cuales se invierte esta relación.

Al comparar estos datos con otros estudios transversales realizados en España, se observan resultados muy heterogéneos en la prevalencia de la DM. Así, desde estudios más antiguos que muestran una prevalencia alrededor del 6%⁵³⁻⁵⁵ hasta estudios más recientes en los que la prevalencia de DM va ascendiendo hasta más del 10%⁵⁶⁻⁵⁸, alcanzando incluso el 18,7% registrado por *De Pablos et al*⁶⁰. Todos estos estudios fueron realizados con los criterios diagnósticos de la OMS (1985) por lo que la disparidad en los datos puede deberse a la técnica de medida, las características de la muestra y el año del estudio, entre otros factores

Además, algunos de estos estudios y otros más actuales, tomaron como referencia los criterios diagnóstico de la ADA (1997), observando prevalencias del 9,8% en *Rodríguez et al*⁵⁸ y del 7,5% en *Botas et al*⁶⁷. En el estudio REGICOR⁵⁹, se describió una prevalencia del 10%. En dos estudios más actuales, ambos representativos del territorio nacional, las cifras de prevalencia también son dispares. El estudio di@bet.es⁶⁵, estudio transversal de base poblacional y ámbito nacional, llevada a cabo de 2009 a 2010 sobre prevalencia de factores de riesgo cardiometabólicos y su asociación con el estilo de vida, en una muestra de 5.103 participantes, obtuvo una prevalencia de DM del 13,8%, en sujetos mayores de 18 años. El Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA)⁶⁶, estudio transversal de la población no institucionalizada de 18 y más años realizado entre 2008-2010, describió la frecuencia y distribución de los principales componentes de la historia natural de la enfermedad cardiovascular, en una muestra de 11.991 personas, describiendo una prevalencia del 6,9%.

En un estudio de prevalencia de DM en CLM¹⁴⁷, se observó que el 10,7% de los sujetos con 30 o más años eran diabéticos, aumentando esta proporción con la edad y siendo más frecuente en hombres (12,5% frente a 9,3% en mujeres), hasta los 75 años, cuando pasa a ser más frecuente en mujeres.

En relación a la distribución de la DM por género, *Medrano et al*⁶² observaron una prevalencia de DM de 12,5% en hombres y 7,9% en mujeres, según datos de 48 estudios transversales realizados entre 1990-2003 en población española. El estudio DORICA⁴², que valoró muestras aleatorias representativas de nueve comunidades autónomas entre 1990 y 2000, apreció una prevalencia de 5,3% en hombres y 2,4% en mujeres y en el estudio ERICE⁶³, con datos de ocho estudios epidemiológicos transversales españoles, entre 1992-2001, fue de 8,9% en hombres y 8,7% en mujeres. El estudio DARIOS⁶⁴ con datos de 11 estudios poblacionales españoles más recientes (2000-2010), encontró una prevalencia total de diabetes del 16 % en hombres y del 11 % en mujeres. Por el contrario, en algunos estudios es más frecuente en mujeres⁵³⁻⁵⁴. En la muestra de este estudio no se obtuvo significación estadística en la distribución por género, como sucede en otros estudios, pero sí por género y grupos de edad, donde se observa la mayor prevalencia de DM en mujeres a partir de edades más avanzadas, como han descrito anteriormente otros análisis.

En dos estudios de cohortes en población general española, se observa una prevalencia del 8,3% en la cohorte DRECE (1991-1996)⁵² y del 11% en una cohorte de la provincia de Zaragoza (1994-1999)¹⁷¹.

En Europa, también se observa una variabilidad en la prevalencia de la DM en función de la región. En la cohorte del *Verona Diabetes Study*⁵¹, fue de 2,61%, incrementándose desde los 35 hasta los 75-79 años, siendo más alta en mujeres a partir de los 75 años. Los datos del estudio DECODE⁵⁰ muestran una prevalencia de DM y prediabetes moderada o baja en la mayoría de países europeos (menor del 10% en personas menores de 60 años, y entre el 10 y el 20% en los individuos de entre 60 y 80 años), siendo más frecuente en hombres hasta los 59 años y más frecuente en mujeres de edad igual o mayor a 60 años. Al igual que en España, la prevalencia de la DM tipo 2 ha aumentado considerablemente desde 1995 a 1999, tal y como queda reflejado en los datos analizados por *Passa et al*¹⁷², procedentes de estudios de cohortes de población general de siete países europeos, entre ellos España.

En relación a otras regiones del mundo, los datos de prevalencia son aún más variados. Éstos oscilan desde las mayores prevalencias registradas, entre el 30-40% en pueblos indígenas australianos y de América del Norte, hasta las prevalencias más bajas en países como Gambia y Malí, con tasas inferiores al 2%. Según los resultados de la encuesta nacional NHANES III (EE.UU)⁴⁹, la prevalencia global de DM tipo 2 en la población de 40-74 años fue de 14,3%, sin diferencias de género.

En el caso de la GBA, se observó una prevalencia del 26,3%, siendo más frecuente en hombres y presentando cifras importantes desde edades tempranas.

En cuanto a los datos sobre GBA también hay gran disparidad de resultados, principalmente debido a los criterios utilizados. En este estudio se utilizaron los criterios de la ADA (2003), que considera GBA si la glucosa en ayunas se encuentra entre 100-125mg/dL. Según este criterio, la prevalencia de GBA en los diferentes estudios se ha situado entre el 20% y el 30%^{57,61,147,173}. En los estudios en los que se utilizaron los criterios diagnósticos de la OMS (1999), la prevalencia estaba comprendida entre el 6% y el 12%^{57,59,60,65,174}. Estas cifras son comparables a las referidas por el estudio DECODE⁵⁰ para población europea (10%) y por la encuesta nacional NHANES III⁴⁹ para la población de Estados Unidos (8,3%). Se observa una frecuencia mayor de la GBA en hombres, al igual que en la muestra de este estudio.

Aunque existe mucha variabilidad en los datos publicados sobre la prevalencia de la DM, no hay duda de su incremento en las últimas décadas. La DM tipo 2, junto a la obesidad, se considera actualmente una epidemia mundial, muy ligada con cambios en estilos de vida como el rápido aumento del sedentarismo y la ingesta dietética calórica excesiva¹⁷⁵.

En resumen, la prevalencia de DM observada en nuestro estudio es parecida a la prevalencia estimada en España (6-10%)¹⁷⁶, con un aumento en relación a la edad y sin datos concluyentes en relación al género, aunque parece que con tendencia a una mayor frecuencia en el género masculino¹⁷⁷.

En cuanto a la GBA, tras aplicar los criterios de la ADA (2003) su prevalencia se ha triplicado, llegando a ser del 20-30%, con predominio masculino.

Esta discrepancia de datos sobre ambas prevalencias se debe principalmente a diferencias en la estimación de la prevalencia (registros médicos, datos autocomunicados, variables analíticas, etc.); criterios diagnósticos empleados, que van cambiando a lo largo del tiempo y variables sociodemográficas de la muestra.

5.3. Relación de la diabetes mellitus y la glucemia basal alterada con otros factores de riesgo cardiovascular

Se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre la DM y todos los FRCV expuestos, a excepción del hábito tabáquico, con menos fumadores entre los diabéticos. Estos datos son coherentes con la conocida asociación de la DM a dichos factores expuesta en numerosos estudios de ámbito nacional e internacional desde hace años^{19,178,179}.

Parecida situación puede observarse en el análisis univariante en relación a la GBA, donde también se ha observado una asociación estadísticamente significativa con todos los FRCV, excepto con el tabaco que tuvo una relación inversa. Asociación igualmente conocida^{147,180,181}. En este caso, además, se ha apreciado un aumento gradado de la prevalencia de todos los FRCV, excepto del hábito tabáquico, siendo menor en el caso de la normoglucemia y mayor en la DM, ocupando la GBA una situación intermedia, como era de esperar.

La obesidad, además de ser un FRCV asociado a la DM, es también un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes. Tanto la DM como la obesidad son consideradas epidemias actuales en muchos países. El ascenso epidémico de la obesidad en España, junto con el progresivo envejecimiento poblacional, hacen que el número total de individuos con diabetes vaya en aumento en la

población española, ya que ambos factores tienden a agregarse en los mismos sujetos¹⁷⁵. Entre el 60% y el 90% de DM tipo 2 presentan obesidad⁹³. A su vez la DM tipo 2 es más frecuente entre los obesos, estimándose en una prevalencia del 17,8% en pacientes con sobrepeso y del 34,8% en los obesos⁹⁴.

La importancia de la asociación de otros FRCV clásicos con la DM radica en la fuerte evidencia acerca de la asociación de las complicaciones macrovasculares no solo con la hiperglucemia mantenida, sino también con otro conjunto de alteraciones. Todo ello, demostrado por el hecho de que el control estricto de otros FRCV en paciente diabéticos, como la HTA o la dislipidemia, reduce el riesgo de estas complicaciones más que el control estricto de la glucemia.

5.4. Relación de la diabetes mellitus y la glucemia basal alterada con la morbimortalidad

Desde 1974, cuando se estableció la asociación de la DM con la ECV, múltiples estudios han confirmado que la diabetes es una causa establecida de morbimortalidad, tanto CV como por otras causas¹⁸². El riesgo de ECV aumenta de dos a cuatro veces en los pacientes diabéticos respecto a pacientes normoglucémicos¹⁷, incluso tras ajustar por otros FRCV clásicos¹⁸, siendo este aumento mayor en las mujeres que en los hombres, probablemente porque la DM neutraliza el destacado efecto cardioprotector en mujeres. También es conocido cómo la hiperglucemia crónica, aún en ausencia de síntomas, conlleva un incremento de riesgo de ECV, incluso en grado de disglucemia por debajo de los valores diagnósticos de DM. Sin embargo, la morbimortalidad asociada a los estados prediabéticos no está claramente definida.

5.4.1. Morbilidad cardiovascular y morbimortalidad cardiovascular

La DM y la GBA se han asociado significativamente con una mayor presencia de eventos no mortales, aunque ninguna ha resultado ser un factor predictor independiente de morbilidad CV ni de morbimortalidad CV.

Múltiples estudios han demostrado la asociación de la DM con la ECV. Otros han demostrado la asociación de la hiperglucemia, en ausencia de diabetes clínicamente diagnosticada, con el incremento de riesgo por ECV^{183,184}. Sin embargo, los datos disponibles sobre la asociación de la GBA con la ECV son controvertidos.

En este sentido, *Haffner et al*²⁶, estudiaron la incidencia de un primer infarto o muerte de los diabéticos frente a los no diabéticos en personas de 45 a 64 años de edad, siendo del 20% y del 3,5%, respectivamente, observando como la DM se asocia a un mayor número de eventos, al igual que en este estudio. Los autores concluyeron que el riesgo de ECV de los diabéticos se igualaba al de los sujetos sin DM con IAM previo.

En el *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart*¹⁸⁵, que reclutó a 4.961 pacientes con enfermedad coronaria procedentes de 110 centros en 25 países, con una media de edad de 66 años, los pacientes con síndrome coronario agudo presentaron mayor porcentaje de disglucemia que de normoglucemia (un 22% de DM no diagnosticada tras realizar SOG y un 36% GBA y/o ITG). La proporción total de individuos con DM (conocida + ignorada) se estimó alrededor del 45%. Este hecho, se repite en otros estudios realizados en pacientes con ACV, en los que solo una minoría son normoglucémicos¹⁸⁶.

En el *Framingham Heart Study*¹⁸⁷, tras un seguimiento de 21 años de 4.058 participantes entre 30-62 años, sin ECV previa, clasificados como GBA según criterios de la ADA 1997, GBA según los criterios de la ADA 2003 o DM, se recogieron datos sobre ECV mortal y no mortal. En relación a la GBA, solo las mujeres con criterios de la ADA 1997 presentaron un aumento del riesgo de ECV (OR 2,1; IC 95%: 1,2-3,6). En el caso de los hombres, no se observó

incremento del riesgo en ninguno de los supuestos analizados. Al analizar los tres grupos en referencia a la normoglucemia, en el modelo multivariante, solo se presentó aumento del riesgo en mujeres diabéticas (OR 2,3; IC 95%: 1,3-4,1), en hombres diabéticos (OR 2,8; IC 95%: 2,0-4,0) y en mujeres con GBA según criterios de la ADA 1997 (OR 2,1; IC 95%: 1,2-3,7). Otro análisis, con pacientes procedentes de este estudio, con una edad comprendida entre los 45-64 años de edad, observó un incremento del riesgo de ECV de 2,48 veces en diabéticos (IC 95%: 1,84-3,34) tras ajustar por género y edad y de 1,96 veces (IC 95%: 1,44-2,66) tras ajustar por género, edad, PAS, tratamiento para la HTA, hábito tabáquico, colesterol total e IMC¹⁸⁸.

En el *Strong Heart Study*¹⁸⁹, 2.629 participantes, entre 45-74 años, sin HTA ni ECV al inicio del estudio, fueron seguidos durante 12 años para observar la incidencia de ECV. Comparado con no diabéticos, la DM incrementó el riesgo de ECV mortal y no mortal en 2,90 veces (IC 95%: 2,03-4,16) y en 3,70 cuando se asociaban DM y prehipertensión (IC 95% 2,66-5,15). La GBA también aumento el riesgo de ECV en sujetos con prehipertensión (HR 2,12; IC 95%: 1,13-3,98) pero no en normotensos.

Un reciente estudio sobre incidencia de ECV en DM tipo 2 en población inglesa, siguió a 1.921.260 participantes con y sin DM durante un media de 5,5 años. La DM se asoció con EAP (HR 2,98; IC 95%: 2,76-3,22), ACV isquémico (HR 1,72; IC 95%: 1,52-1,95), angina estable (HR 1,62; IC 95%: 1,49-1,77), insuficiencia cardíaca (HR 1,56; IC 95%:1,45-1,69) y con IAM no mortal (HR 1,54; IC 95%:1,42-1,67)¹⁹⁰.

Un importante metaanálisis con datos de 698.782 participantes procedentes de 102 estudios prospectivos, evaluó el riesgo de ECV en DM y concentraciones de glucosa basal. La DM incrementó alrededor del 100% el riesgo de enfermedad coronaria y ACV (IAM no mortal: HR 1,82; IC 95%:1,64-2,03. ACV isquémico: HR 2,27 IC 95%: 1,95-2,65. ACV hemorrágico: HR 1,56; IC 95% 1,19-2,05), resultando ser un factor predictor independiente de ECV. En cambio, la GBA se asoció con un aumento más moderado de enfermedad coronaria (HR 1,11; IC 95%: 1,04-1,18 para niveles entre 100-109 mg/dL; y HR

1,17; IC 95%: 1,08-1,26 para niveles entre 110-125 mg/dL)¹⁹¹. En relación a la GBA, un reciente estudio prospectivo observacional, en 945 adultos con una media de edad de 78,6 años, no encontró diferencias entre GBA y normoglucémicos en la incidencia de enfermedad coronaria ni ACV¹⁹².

En relación a la enfermedad cerebrovascular, la DM es un FR mayor para ACV, siendo este riesgo mayor en las mujeres como describe un metaanálisis con datos de 775.385 pacientes procedentes de 64 estudios de cohortes. En pacientes diabéticos el RR de ACV fue de 2,28 (IC 95%: 1,93-2,69) en mujeres y de 1,83 (1,60-2,08) en hombres¹⁹³. En el *ARIC study*¹⁹⁴, se observó la incidencia de ACV en más de 12.000 participantes con edades entre 45 y 64 años, durante 6-8 años de seguimiento. Tras ajustar por edad, género, nivel social, hábito tabáquico y nivel de estudios, el RR para ACV isquémico fue de 3,70 (IC 95%: 2,7-5,1) en pacientes diabéticos. Tras ajustar por otros FR de ACV, como hiperinsulinemia o distribución de grasa corporal, el RR fue de 2,22 (IC 95%: 1,5-3,2), concluyendo así que la DM es un importante predictor de ACV isquémico.

Otros estudios han valorado la asociación de la DM con la EAP. Tras un seguimiento de 38 años de la cohorte de *Framingham* se describió como la DM incrementó en 2,6 veces el riesgo de claudicación intermitente (IC 95%: 2,0-3,4), otros factores asociados, fueron género masculino, edad y hábito tabáquico, HTA y enfermedad coronaria¹²⁹. Varios estudios de cohortes en población española muestran que los pacientes con DM tienen un riesgo de dos a tres veces mayor de EAP^{195,196,197}. En el *Hoorn study*¹⁹⁸, con 574 participantes de 50-74 años, la prevalencia de alteraciones del ITB fue del 7% en individuos normoglucémicos, cifra que se elevó hasta el 20,9% para aquellos con alteraciones de la glucemia.

En relación a GBA, un subestudio del *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*¹⁹⁹, formado por 6.888 sujetos de entre 52-75 años, sin historia de DM ni ECV, fue seguido durante una media de 6,3 años. Los participantes con GBA no presentaron un peor perfil de riesgo CV y la incidencia de enfermedad coronaria y las tasas de mortalidad fueron similares

entre todas las categorías de glucemia analizadas (normoglucemia, ITG, GBA e ITG asociada a GBA). En el análisis multivariante de la incidencia de enfermedad coronaria, se obtuvieron valores de HR de 0,87 (IC 95%: 0,67-1,12) en el caso de GBA y de 0,90 (IC 95%: 0,66-1,21) en el caso de GBA e ITG.

*Marín et al*¹⁷¹ incluyeron en una cohorte a 6.124 hombres y mujeres mayores de 25 años, sin ECV previa, seleccionados de pacientes que requirieron cualquier tipo de consulta en los centros de salud participantes en el estudio. Se detectaron 155 eventos coronarios isquémicos, mortales y no mortales, tras un seguimiento de 5 años. La supervivencia libre de enfermedad se asoció a los FRCV estudiados en el análisis univariante. Después de aplicar el modelo de regresión de Cox ajustado para los FRCV clásicos (edad, género masculino, tabaquismo, colesterol total alto, alta relación cHDL/cLDL, diabetes y sobrepeso), el riesgo de incidencia de CI fue 1,52 veces mayor para la DM (IC 95%: 1,00-2,33; $p=0,050$). Si se atiende estrictamente a este resultado, se ha de convenir que casi alcanza la significación estadística en el conjunto de la muestra, pero no la alcanza, resultado también obtenido en nuestro estudio para esta variable de desenlace.

El estudio DRECE II²⁰⁰ incluyó a 1.079 sujetos de la cohorte DRECE categorizados en base a la presencia o no de RCV (según los criterios de la Sociedad Española de Arterioesclerosis). Se registró la incidencia de ECV (EAP, ACV, accidente isquémico transitorio, angina de pecho, IAM y ECC), mortal y no mortal, y su asociación con diferentes FRCV ocurridos en 5 años de seguimiento. Tras el análisis multivariante, solo la edad, el género y la presencia de RCV se asociaron a IAM; y la edad y la presencia de RCV se asociaron a ECC. Aunque en el análisis multivariante (*OR* para valorar las variables asociadas a la ECV) no se tuvo en cuenta el factor tiempo de seguimiento, la DM no resultó ser un factor independiente asociado a la ECV en ninguno de los dos grupos.

El estudio Manresa²⁰¹, constituido por 1.059 varones de 30-59 años, libres de ECV al inicio del estudio, obtuvo datos de morbimortalidad coronaria y

cerebral tras 28 años de seguimiento. Durante el seguimiento no se apreció relación de la DM con la mortalidad de origen coronario (RR=1,63; IC 95%: 0,87-3,07; p=0,128), pero sí con la mortalidad por todas las causas (RR=1,41; IC 95%: 1,006-1,99; p=0,046). Resultados en la misma dirección que los obtenidos en nuestro estudio cuando se valoró la GBA conjuntamente con la DM tipo 2, aunque el estudio Manresa incluyó solo varones y en el presente estudio se ajustó por género.

En resumen, varios estudios han descrito el mayor número de eventos CV, mortales y no mortales en pacientes diabéticos en relación a los no diabéticos, que apoyan lo observado en la cohorte objeto de esta tesis.

También parece clara la asociación entre la DM como factor independiente tanto para morbilidad CV como para morbilidad CV. Sin embargo, en los estudios realizados en población española, como es la cohorte de esta tesis, la DM no se asocia a la morbilidad CV. Este hecho apoya la hipótesis sobre la existencia de factores protectores en esta población, no incluidos en estos estudios, que explicaría la menor incidencia de ECV respecto a otros países, a pesar de la alta prevalencia de FRCV¹⁷¹.

En cuanto a la GBA, se observa discrepancia sobre el riesgo de ECV asociado. Basados en los criterios usados, varios estudios han encontrado asociación entre los criterios de la ADA 1997²⁰² y la ECV, mientras que otros observan datos contrarios^{203,204}. Sin embargo la mayoría de estudios no encuentran asociación entre GBA y ECV al usar los criterios diagnósticos de la ADA 2003, criterios usados para la definición de GBA en este estudio, donde tampoco se observa relación entre la GBA y la ECV.

5.4.2. Mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas

La DM y la GBA se han asociado significativamente con una mayor presencia de eventos mortales de causa CV y por todas las causas. Además, la DM ha resultado ser un factor predictor independiente tanto de mortalidad,

cardiovascular y por todas las causas, como para el combinado morbilidad CV y mortalidad por todas las causas. No así la GBA.

Múltiples estudios han puesto de manifiesto esta asociación entre mortalidad, tanto CV como por todas las causas, y DM. En el caso de la GBA, los resultados también son controvertidos.

En este sentido, los datos analizados por un metaanálisis que incluyó 102 estudios a nivel mundial, reflejaron el incremento en dos veces el riesgo de mortalidad CV asociado a la DM (mortalidad por enfermedad coronaria: HR 2,31; IC 95%: 2,05-2,60; ACV isquémico: HR 2,27; IC 95%: 1,95–2,65; ACV hemorrágico: HR 1,56; IC 95% 1,19-2,05 y para otras muertes vasculares: HR 1,73; IC 95% 1,51-1,98), que resultó ser un factor independiente de ECV. Por el contrario, la GBA no resultó ser un factor predictor independiente de ECV ¹⁹¹. En esta línea, un reciente estudio prospectivo observacional, tampoco observó diferencias entre GBA y normoglucémicos en la incidencia de mortalidad por todas las causas¹⁹².

Una revisión de la segunda encuesta nacional NHANES²⁰⁵, en Estados Unidos, que incluyó a 3.092 individuos con edades entre 30 y 74 años, encontró un RR de mortalidad por todas las causas, de 2,26 (IC 95%: 1,78-2,87) en individuos con DM diagnosticada, 1,76 (IC 95%: 1,17-2,66) en individuos con DM no diagnosticada y 1,37 (IC 95%: 1,05-1,79) en individuos con ITG, comparados con el grupo control con normoglucemia. Los RR de mortalidad cardiovascular fueron similares.

En el estudio *San Antonio Heart*²⁰⁶, con un seguimiento de 4.875 individuos durante 8 años, la DM se asoció significativamente con un incremento de mortalidad CV y total (RR 3,2; IC 95%: 1,4-7,1 en hombres y RR 8,5; IC 95%: 2,8-25,2 en mujeres y RR 2,1; IC 95%: 1,3-3,5 en hombres y RR 3,2; IC 95%: 1,9-5,4 en mujeres).

En el estudio MRFIT²⁰⁷, que siguió a 347.978 hombres estadounidenses de entre 35 y 57 años, durante una media de 12 años, se describió que el

riesgo de mortalidad CV en DM fue tres veces mayor que en no DM, tras ajustar por edad, raza, ingresos, colesterol, PAS y número de cigarrillos/día. Además, el exceso de riesgo absoluto en pacientes diabéticos respecto a no diabéticos se incrementaba progresivamente con mayores riesgos CV.

*Seshasai et al*²⁵, en un metaanálisis, con datos de 820.900 pacientes procedentes de 97 estudios prospectivos, observaron que la DM aumentó en casi dos veces el riesgo de mortalidad por todas las causas (HR 1,80; IC 95%: 1,71-1,90) y en casi 2,5 veces el riesgo de mortalidad CV (HR 2,32; IC 95%: 2,11-2,56). La GBA se asoció con un exceso de riesgo de mortalidad 1,13 (IC 95%: 1,06-1,20), por cáncer, 1,17 (IC 95%: 1,08-1,26) por causa CV y 1,12 (IC 95%: 1,07- 1,18) por otras causas.

Otro metaanálisis que incluyó 26 estudios de cohortes prospectivas con datos sobre prediabetes y mortalidad, obtuvo un aumento de la mortalidad CV y por todas las causas en sujetos con GBA (RR 1,12; IC 95%: 1,05-1,20 y RR 1,19; IC 95%: 1,05-1,35, respectivamente), ITG (RR 1,33, IC 95%: 1,24-1,42 y RR 1,23; IC 95%: 1,11-1,36, respectivamente) o la combinación GBA y/o ITG (RR 1,21; IC 95%: 1,11-1,32 y RR 1,21; IC 95%: 1,07-1,36, respectivamente), cuando utilizaron criterios de GBA con niveles entre 110-125 mg/dL, pero no cuando la GBA se definió con niveles entre 100-125 mg/dL (RR 1,07; IC 95%: 0,92-1,26 y RR 1,16; IC 95%: 0,94-1,42, respectivamente)²⁰⁸, clasificación realizada en nuestro estudio.

Estos datos concuerdan con los observados en una cohorte taiwanesa, compuesta por 36.386 maestros y empleados gubernamentales, de 40 a 69 años, seguidos durante 11 años, que comparó el riesgo de mortalidad CV y por todas las causas en sujetos con GBA. Aplicando los antiguos criterios (110-125 mg/dL) la GBA resultó ser un FR independiente para la mortalidad CV (HR 1,8; IC 95%: 1,4-2,5) y mortalidad por todas las causas (HR 1,3; IC 95%: 1,1-1,5), pero no se observó esta asociación con los nuevos criterios (HR 1,2; IC 95%: 0,9-1,5 y HR 1,0; IC 95%: 0,8-1,1, respectivamente)²⁰⁹. Al igual que en el *Hoorn study*²¹⁰, donde se observó como los sujetos con GBA según los antiguos criterios de GBA (110-125mg/dL) se asociaban con mayor riesgo de mortalidad

(HR 1,87; IC 95%: 1,07-3,25), no así cuando se utilizan los nuevos criterios de GBA con niveles entre 100-125mg/dL (HR 1,37; IC 95%: 0,87-2,16). Además, la asociación de GBA con ECV solo se observó en aquellos pacientes que posteriormente evolucionaron a DM, aumentando el riesgo de mortalidad CV en más del 100% (HR 2,47; IC 95%: 1,17-5,19 y HR 2,14; IC 1,12-4,10 para los antiguos y nuevos criterios de GBA, respectivamente). Sin embargo, los datos obtenidos en el estudio ARIC¹⁹⁹, son contradictorios y no muestran asociación entre la mortalidad por todas las causas y la GBA (HR 0,93; IC 95%: 0,70-1,24), ITG (HR 1,16; IC95%: 0,83-1,60) o la asociación GBA y ITG (HR 1,03; IC 95%: 0,75-1,42).

En esta línea, un análisis sobre los diferentes criterios diagnósticos de DM y GBA, que incluyó datos de 13 estudios de cohortes prospectivos europeos, incluyendo a 18.048 hombres y 7.316 mujeres de 30 o más años, durante un seguimiento medio de 7,3 años, comparó el riesgo de mortalidad de la GBA y de la DM con normoglucemia, en función de los criterios de la ADA (1997) y de OMS (1985); las HR fueron 1,81 (IC 95%: 1,49-2,20) en hombres con nuevo diagnóstico de DM y de 1,79 (IC 95%: 1,18-2,69) para mujeres y de 2,02 (IC 95%: 1,66-2,46) y de 2,77 (IC 95%: 1,96-3,92), respectivamente. En el caso de la GBA, las HR fueron de 1,21 (1,05-1,41) en hombres y 1,08 (0,70-1,66) en mujeres y 1,51 (1,32-1,72) en hombres y 1,60 (1,22-2,10), respectivamente²¹¹.

Un análisis del DECODE Study Group²¹², que incluyó a 29.714 individuos de 30-89 años de 22 cohortes europeas, seguidos durante 11 años, encontró un riesgo incrementado de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular asociado a DM, con un incremento del 60% (HR 1,6; IC 95%: 1,4-1,8) para la mortalidad por todas las causas, para la mortalidad CV (HR 1,6; IC95%: 1,3-1,9) y para la mortalidad no CV (HR 1,6; IC95%: 1,4-1,9).

Un estudio de cohortes en población finlandesa, que incluyó a 8.077 hombres y 8572 mujeres de entre 30-59 años, durante un seguimiento medio de 16,4 años, concluyó que la DM es un factor de riesgo para ACV mortal (RR 4,84; IC 95%: 3,42-6,87), especialmente en mujeres (33% vs 16%). Otros FR

independientes para ambos géneros fueron el hábito tabáquico y la PAS, y el colesterol total en hombres²¹³.

*Shah et al*¹⁹⁰ describieron cómo la DM multiplicaba en un 62% el riesgo de mortalidad CV (HR 1,62; IC 95%: 1,53-1,71) y en un 31% el de mortalidad por todas las causas (HR 1,31; IC95%: 1,27-1,36).

Dentro de nuestras fronteras, algunos estudios han valorado la relación entre la DM y la mortalidad. *Banegas et al*²¹⁴, en un estudio sobre mortalidad CV en España, describió que el 6% de las muertes CV eran atribuibles a la DM (alrededor del 2% de muertes por enfermedad coronaria en hombres y 1,6% en mujeres y 10,4% de muertes por ACV en hombres y 3,9% en mujeres atribuibles a la DM).

El estudio Asturias²¹⁵, estudio de cohortes prospectivo, que siguió a 1.015 individuos de entre 30 y 75 años durante seis años, describió un riesgo de mortalidad por todas las causas de 2,6 veces superior en el grupo con DM (IC 95%: 1,2-5,7), en el análisis multivariante. También se halló un incremento de mortalidad en individuos con prediabetes, aunque no fue estadísticamente significativo.

El estudio de la cohorte de Lejona (Vizcaya)²¹⁶, siguió a 584 sujetos mayores 30 años de edad durante un período de 10 años. Tras ajustar por la edad, el riesgo estimado de mortalidad por todas las causas a 10 años fue de 1,36 (IC 95%: 0,76-2,42) en pacientes con DM frente a normoglucémicos, sin embargo el exceso del riesgo de mortalidad observado en diabéticos se produjo a expensas de los sujetos que desconocían su condición de diabéticos, siendo el riesgo estimado en este grupo de 2,6 (IC 95% 1,13-3,77).

La cohorte DRECE (1991-2003)²¹⁷, con 4.783 individuos, estratificados por género y edad, entre 5-59 años, seguidos durante 12 años, registró las causas de mortalidad mediante los datos del INE. Se describió una tasa de mortalidad por todas las causas de 11 (IC 95% 8-15) por 1.000 personas/año en pacientes diabéticos y de 2 (IC 95% 1- 2) por 1.000 personas/año en el

subgrupo no diabético, concluyendo con una asociación estadísticamente significativa entre mortalidad y DM, al igual que la obtenida en este estudio, pero con unas tasas de mortalidad mayores (8 fallecidos por cada 1.000 personas-año [IC 95%: 6-9] en población general y 24 fallecidos por cada 1.000 personas-año en diabéticos tipo 2 [IC 95%: 15-33]). Estas diferencias pueden deberse a la edad de la cohorte DRECE y a que el registro de mortalidad lo realizaron mediante datos del INE y no mediante comprobación de los certificados de defunción e historias clínicas en caso de dudas. Además, la DM fue el principal factor de riesgo de mortalidad CV precoz en la cohorte DRECE. Los FRCV que influyen en la mortalidad CV fueron la edad, la DM (HR 1,01; IC 95%: 1,01-1,01) y la creatinina >1,5mg/dL y en la mortalidad por todas las causas la edad, el género masculino, la DM (HR 1,01; IC 95%: 1,01-1,01) y la creatinina >1,5mg/dL.

Para concluir, los estudios valorados en esta discusión han mostrado consistencia en la asociación entre la DM y la mortalidad, tanto CV como por todas las causas, tras valorar los datos analizados en múltiples regiones dentro y fuera de España. Los resultados del estudio objeto de esta tesis avalan esta consistencia, aportando dos circunstancias poco observadas en los estudios consultados: el origen aleatorio en la selección inicial de la muestra en una provincia española, la medición directa de todos los parámetros referidos (ninguno ha sido autorreferido) y la potencia de la muestra para demostrar los objetivos planteados.

Los estudios sobre mortalidad en estados prediabéticos son más escasos y con resultados controvertidos si se utilizan los criterios diagnósticos de GBA de la ADA 1997. En cambio, la mayoría de los estudios que analizan la asociación entre mortalidad y GBA con los criterios diagnósticos de la ADA 2003, apoyan el que no se encuentre asociación entre la GBA y la mortalidad.

5.5. Limitaciones y fortalezas del estudio

Aunque podría pensarse que una de las limitaciones fuera el tamaño muestral, una valoración “*a posteriori*” de la potencia del estudio la situó en un 90%, suficiente para contestar a los objetivos planteados. De hecho, los hallazgos obtenidos muestran una relación con los principales “*end points*” duros, excepto la morbilidad de causa CV. Por tanto para los objetivos de este estudio, esta muestra ha demostrado tener una potencia suficiente.

En cuanto a las fortalezas, podemos destacar dos: la primera que la muestra obtenida lo fue de un modo aleatorio procedente de una provincia española y seguida en sentido prospectivo hasta la aparición de los primeros eventos o terminación del estudio, durante 10,6 años. La segunda, el número de pérdidas, las cuales no alcanzaron el límite a partir del cual, la validez externa pudiera empezar a cuestionarse. Por otro lado, las pérdidas no difirieron en todos los parámetros comparados con la muestra que continuó en el estudio, lo que elimina el sesgo de selección, tan frecuente en estos estudios. Por ello, los resultados obtenidos en este estudio, proceden de unos datos que además de no ser autorreferidos siguieron las recomendaciones de los consensos actualizadas cuando se procedió a completar el cuaderno de recogida de datos. Es decir, el presente estudio reúne las condiciones más exigentes de los estudios de cohortes para que sus resultados presenten una alta validez, tanto interna, como externa.

5.6. Consideraciones finales

Son muchos los estudios publicados acerca de la relación de la DM tipo 2 con los principales FRCV y con la morbilidad de origen CV y la mortalidad, bien de origen CV como por todas las causas. Es ampliamente conocido que la DM tipo 2 constituye un modelo acelerado de aterosclerosis, por lo que su relación con la morbilidad que tiene su origen en la aterosclerosis es consistente con los estudios realizados en diferentes épocas y lugares. Sin

embargo, nuestro estudio, con cumplir altos estándares de calidad para un estudio de cohortes, no ha encontrado relación de la DM tipo 2 con morbilidad CV no mortal ni con la morbilidad de causa CV. Queda la duda de si un estudio con el tamaño muestral calculado específicamente para este fin pudiera encontrar asociación con estas dos variables dependientes o que nuestro entorno geográfico y de estilo de vida pudiera ser lo suficientemente protector, como ha sucedido en otros estudios españoles ya descritos. Una tercera posibilidad pudiera ser que para estas variables de desenlace un tiempo de seguimiento de 10 años pudiera no ser lo suficientemente largo en una cohorte de extracción aleatoria (el estudio de Manresa, con más de 25 años de seguimiento estuvo formado por una muestra de origen laboral). A esta cuestión estamos en condiciones de responder en un futuro cercano, ya que nuestro grupo (GEVA), en breve abordará después de 20 años de seguimiento los episodios sucedidos por primera vez en esta población, y podamos responder a esta y otras cuestiones.

Sí parece claro y este estudio lo corrobora, la relación de la DM tipo 2 con “*end points*” duros: mortalidad de causa CV (excepto cuando en el ajuste interviene la GBA), mortalidad por todas las causas y el combinado eventos CV no mortales y mortalidad por todas las causas. Estos hallazgos debieran hacer reflexionar sobre la importancia del correcto abordaje de esta enfermedad incluso en estados anteriores al diagnóstico, ya que es posible prevenirla en muchos casos o por lo menos retrasar su aparición y, por ende, sus complicaciones. En este sentido, la declaración de *Saint Vincent*²¹⁸ reconoció hace tiempo que la DM tipo 2 era una causa de morbilidad de primera magnitud y subrayó el aumento que se estaba produciendo en su prevalencia, señalando la necesidad urgente de actualizar los conocimientos epidemiológicos sobre la diabetes en cada uno de los países europeos para establecer estrategias de prevención y tratamiento de sus complicaciones.

En el caso de la GBA, habría que realizar más estudios para conocer mejor las características de los estados prediabéticos. En primer lugar, habría que establecer su diagnóstico y, a continuación, profundizar en la asociación entre los estados prediabéticos y la ECV. Parece que aquellos individuos que

posteriormente evolucionan a DM son los que presentan un mayor riesgo, de ahí que constituyan un importante grupo para detectar las alteraciones del metabolismo de la glucosa en sus estadios iniciales y quizá comenzar una eficaz prevención en este mismo instante.

Mientras ello sucede, debe ser prioritario, no solo el control metabólico de la DM tipo 2 sino la de todos los FRCV acompañantes, con el fin de frenar el avance de la aterosclerosis y con ello, las temibles complicaciones de la misma.

6. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

En 2012, murieron en el mundo 56 millones de personas, siendo las enfermedades no transmisibles las responsables de más del 68% de estas muertes. Las cuatro entidades nosológicas principales de este grupo fueron las ECV, el cáncer, la DM y las enfermedades pulmonares crónicas. La DM ocupa el puesto decimoquinto en la clasificación de las causas de mortalidad a nivel mundial.

Las ECV suponen la principal causa de enfermedad en el conjunto de las enfermedades no transmisibles y son la primera causa de morbimortalidad en el mundo. Entre los principales FR causales de la ECV destacan la HTA, la DM, el hábito tabáquico, la obesidad, la inactividad física y la dislipidemia, además de la edad, el género masculino y la historia familiar de ECV.

La DM es una enfermedad en auge y una de las principales epidemias del siglo XXI, en paralelo a la epidemia de la obesidad. La diabetes no es una entidad nosológica única, sino un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan fundamentalmente por la hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción de insulina, de su acción o de ambas a la vez. La hiperglucemia crónica propia de la DM se asocia con daño, disfunción o fallo de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

Uno de los principales objetivos, en el abordaje de la DM, es identificar a los pacientes con más alto RCV, y establecer medidas encaminadas a la disminución de dicho riesgo controlando los FRCV y sus complicaciones y/o tratando de revertir el daño vascular ya existente, realizando un abordaje global, más allá del control glucémico.

Se ha observado una gran variabilidad en la prevalencia de la DM entre las distintas zonas geográficas, y generalmente las poblaciones con un estilo

de vida más urbano y “occidentalizado” son las más afectadas. A pesar de estas diferencias, la DM puede hallarse, en mayor o menor medida, en casi todas las regiones del planeta, por lo que conocer su impacto epidemiológico es importante para conseguir una buena planificación de los recursos sanitarios en el futuro. Según la *International Diabetes Federation*, la prevalencia mundial de diabetes en 2013 se situó en torno al 8,3%, lo que supone 382 millones de personas entre 20 y 79 años viviendo con la enfermedad. En la actualidad, el grupo de edad comprendida entre los 40 y los 59 años es el que presenta mayor número de casos de DM, observando una pequeña diferencia en cuanto a la prevalencia entre ambos géneros, predominando en hombres. En Europa, la mayoría de países europeos presentan una prevalencia de DM y prediabetes moderada o baja (menor del 10% en personas menores de 60 años, y entre el 10 y el 20% en los individuos de entre 60 y 80 años). En España, la prevalencia estimada de DM se sitúa entre el 6 y el 10%, con un aumento en relación a la edad y sin datos concluyentes en relación al género.

Algunas razas presentan mayor predisposición a padecer DM tipo 2, mientras que otras etnias están relativamente protegidas. Asimismo, en cada raza hay distintos grados de predisposición genética. Además de la raza, los principales FR para el desarrollo de la DM tipo 2 incluyen la edad avanzada, la historia familiar de DM, el nivel socioeconómico, la obesidad y el estilo de vida occidental (básicamente, dieta hipercalórica e inactividad física).

La DM es considerada como uno de los FRCV mayores, y su presencia aumenta el riesgo de ECV de dos a cuatro veces, respecto a pacientes normoglucémicos, incluso tras ajustar por otros FRCV clásicos. Además, es frecuente su asociación con otros FRCV, como la HTA, dislipidemia, obesidad y hábito tabáquico, lo que multiplica el RCV, condicionando así un peor pronóstico de estos pacientes y contribuyendo al desarrollo de las complicaciones micro y macrovasculares propias de la DM.

Las complicaciones microvasculares engloban la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética, y habitualmente son asintomáticas. Las complicaciones macrovasculares incluyen las manifestaciones clínicas de la aterotrombosis, es

decir, la ECC, la enfermedad cerebrovascular y la arteriopatía periférica. Las complicaciones microvasculares pueden prevenirse mediante un buen control metabólico, mientras que en el caso de la enfermedad macrovascular, este hecho es controvertido.

Las ECV son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes diabéticos. El 80% de la mortalidad en estos pacientes es atribuible a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad. Así, la DM incrementa el riesgo de desarrollar una ECV de dos a cuatro veces más que aquellos sujetos sin DM, siendo la ECC la primera causa de muerte entre los pacientes diabéticos.

Es conocida una condición prediabética, definida como GBA y/o ITG, cuyos niveles de glucosa no cumplen los criterios diagnósticos de diabetes, pero, sin embargo, son demasiado elevados como para ser considerados normales. La prediabetes se considera una condición asociada al desarrollo de DM tipo 2 y es frecuente su asociación con otros FRCV. Sin embargo, su relación con la ECV no está tan clara.

Dada la variabilidad observada en la prevalencia de la diabetes, los escasos estudios de cohortes de carácter prospectivo en población general española que evalúen el impacto de la DM en la ECV y la relación no aclarada de la GBA con la aparición de primeros episodios, fundamentalmente CV y éxitus, se propusieron los siguientes objetivos.

OBJETIVOS

1º.- Valorar la influencia de la diabetes mellitus tipo 2 en la aparición de primeros episodios de morbimortalidad, tanto de causa cardiovascular como de mortalidad por todas las causas, así como en el combinado morbilidad de causa cardiovascular y mortalidad por todas las causas en una cohorte prospectiva de origen poblacional, tras 10,6 años de seguimiento.

2º.- Conocer la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en una muestra poblacional obtenida de modo aleatorio.

3º.- Describir la relación de la diabetes mellitus tipo 2 con otros factores de riesgo cardiovascular.

4º.- Conocer la prevalencia de la glucemia basal alterada en una muestra poblacional obtenida de modo aleatorio.

5º.- Describir la relación de la glucemia basal alterada con otros factores de riesgo cardiovascular.

6º.- Valorar la influencia de la glucemia basal alterada en la aparición de primeros episodios de morbilidad, tanto de causa cardiovascular como de mortalidad por todas las causas, así como en el combinado morbilidad de causa cardiovascular y mortalidad por todas las causas en una cohorte prospectiva de origen poblacional, tras 10,6 años de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio de cohortes prospectivo, con un seguimiento medio de 10,6 años (DE=2,3). Se realizaron dos exámenes, el primero entre los años 1992 y 1994 y el segundo entre 2004 y 2006. La población de estudio se constituyó basada en el censo de la provincia de Albacete de 1991, con habitantes con una edad igual o mayor a 18 años. Se realizó un muestreo aleatorio, estratificado y bietápico, con etapas proporcionales al tamaño de la población que contienen. La muestra seleccionada en el primer examen fue de 2.121 participantes.

La información se recopiló en los centros de salud de la provincia de Albacete a los que estaban adscritos los sujetos seleccionados. En el primer examen se recogieron datos sociodemográficos, como la fecha de nacimiento y

el género, hábito tabáquico, antecedentes familiares de CI, antecedentes personales de CI, EAP, patología cerebrovascular así como de HTA, DM e hipercolesterolemia, incluyendo si precisaban tratamiento y, en su caso, si era dietético o los fármacos prescritos. Durante la exploración física se midieron el peso, la talla y la PA, además se calculó el ITB y se realizó un ECG y una analítica para determinar la glucemia, colesterol total, cHDL y triglicéridos. Al igual que en el primer examen, en el segundo examen se recogieron datos sociodemográficos, antecedentes familiares y personales de FRCV y/o ECV, hábito tabáquico, se realizó una exploración física para recoger datos sobre la talla, el peso, la PA y la frecuencia cardiaca, realizando también un ECG y una analítica. Las variables de desenlace han sido los nuevos eventos CV sucedidos, la mortalidad CV y la mortalidad por todas las causas. El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS, versión 15.0. El análisis de la influencia de la DM tipo 2 sobre la mortalidad por todas las causas y episodios CV, como primer evento sucedido durante el período de seguimiento, se ha realizado mediante la elaboración de modelos de regresión de Cox, tras comprobar el cumplimiento de la proporcionalidad de los riesgos instantáneos. Estos modelos se han ajustado por las variables que podían producir confusión y que constituían una buena justificación teórica: edad, género, consumo de tabaco, HTA, hipercolesterolemia, cociente triglicéridos/cHDL, grado de obesidad e ITB como variable continua.

En la valoración de la relación de la GBA con las variables de desenlace referidas y relacionadas con la morbimortalidad, se han utilizado otros modelos de regresión de Cox ajustando por las mismas variables independientes (edad, género, consumo de tabaco, HTA, hipercolesterolemia, cociente triglicéridos/cHDL, grado de obesidad e ITB como variable continua).

Tanto en el caso de la DM tipo 2 como en la GBA, se ha calculado la probabilidad de supervivencia entre los grupos de estas dos variables mediante la prueba de *Kaplan-Meier*, utilizando en su comparación el test de rangos logarítmicos. En los contrastes de hipótesis, el nivel máximo de error alfa se fijó en igual o menor del 5%.

RESULTADOS

La muestra inicial del primer corte fue de 1322 individuos. Tras excluir a aquellos participantes que no reunían las características necesarias para el presente estudio, la muestra definitiva quedó constituida por 1.184 participantes, de los cuales el 56,1% eran mujeres. La media de edad fue de 47,2 años (DE=17,5).

La prevalencia de la DM tipo 2 en la muestra de estudio fue del 9,3% (60% mujeres y 40% hombres, sin diferencias significativas). La edad media de los diabéticos fue de 45,6 años (DE=10,6). Al analizar los datos por edad y género, se observa como la DM es más frecuente en hombres hasta los 60 años, edad a partir de la cual es más frecuente en mujeres. La DM se asoció con una mayor prevalencia de casi todos los FRCV analizados y con un mayor número de eventos. Tras el ajuste multivariante, la DM no ha sido predictora de morbilidad CV ni de morbilidad CV, pero sí de mortalidad de causa CV (HR 2,00; IC 95%: 1,02-3,90), de mortalidad por todas las causas (HR 1,67; IC 95%: 1,08-2,64) y del combinado en el que intervienen los eventos CV no mortales y la mortalidad por todas las causas (HR 1,51; IC 95%: 1,04-2,20).

Al incluir la GBA en el análisis de la muestra, se observó una prevalencia del 26,3% de esta, con una mayor frecuencia en hombres. La edad media de los pacientes con GBA fue de 51,3% (DE=16,2). Se observó un aumento gradado de casi todos los FRCV y eventos analizados, conforme se trate de normoglucemia, GBA y DM. Tras el análisis multivariable, la GBA no resultó ser predictora para ninguno de los eventos citados.

DISCUSIÓN

La prevalencia de DM observada en nuestro estudio es parecida a la prevalencia estimada en España (6-10%), con un aumento en relación a la edad y sin datos concluyentes en relación al género, aunque parece que con tendencia a una mayor frecuencia en el género masculino. En cuanto a la GBA,

la prevalencia observada ha sido del 26,3%, con predominio masculino, lo que es coincidente con otros estudios que también han definido la GBA según criterios de la ADA 2003.

La DM y la GBA se han asociado significativamente con una mayor presencia de eventos no mortales, aunque ninguna ha resultado ser un factor predictor independiente de morbilidad CV ni de morbimortalidad CV. Aunque parece clara la asociación entre la DM como factor independiente tanto para morbilidad CV como para morbimortalidad CV, en ninguno de los realizados en población española, como es la cohorte de esta tesis, la DM se asocia a la morbimortalidad CV. Este hecho apoya la hipótesis acerca de la existencia de posibles factores protectores en esta población, no incluidos en estos estudios, que explicaría la menor incidencia de ECV respecto a otros países, a pesar de la alta prevalencia de FRCV. En cuanto a la GBA, se observa discrepancia sobre el riesgo de ECV asociado. La mayoría de estudios no encuentran asociación entre GBA y ECV al usar los criterios diagnósticos de la ADA 2003, criterios usados para la definición de GBA en este estudio, donde tampoco se observa relación entre la GBA y la ECV. Además, puede ser que para estas variables de desenlace un tiempo de seguimiento de 10 años pudiera no ser lo suficientemente largo en una cohorte de extracción aleatoria. Esta cuestión podrá ser resuelta en un futuro cercano, ya que nuestro grupo (GEVA), en breve abordará los episodios sucedidos por primera vez en esta población después de 20 años de seguimiento.

La DM y la GBA se han asociado significativamente con una mayor presencia de eventos mortales de causa CV y por todas las causas. Además, la DM ha resultado ser un factor predictor independiente tanto de mortalidad, cardiovascular y por todas las causas, como para el combinado morbilidad CV y mortalidad por todas las causas. No así la GBA. Estos datos avalan la consistente asociación entre la DM y la mortalidad, tanto CV como por todas las causas, observada en otros estudios procedentes de múltiples regiones dentro y fuera de España. Estos hallazgos debieran hacer reflexionar sobre la importancia del correcto abordaje de esta enfermedad incluso en estados anteriores al diagnóstico, ya que es posible prevenirla en muchos casos o por

lo menos retrasar su aparición y, por ende, sus complicaciones. Los estudios sobre mortalidad en estados prediabéticos son más escasos y con resultados controvertidos si se utilizan los criterios diagnósticos de GBA de la ADA 1997. En cambio, la mayoría de los estudios que analizan la asociación entre mortalidad y GBA con los criterios diagnósticos de la ADA 2003, apoyan el que no se encuentre asociación entre la GBA y la mortalidad. Son necesarios más estudios para conocer mejor las características de los estados prediabéticos. En primer lugar, habría que establecer su diagnóstico y, a continuación, profundizar en la asociación entre los estados prediabéticos y la ECV. Parece que aquellos individuos que posteriormente evolucionan a DM son los que presentan un mayor riesgo, de ahí que constituyan un importante grupo para detectar las alteraciones del metabolismo de la glucosa en sus estadios iniciales y quizá comenzar una eficaz prevención en este mismo instante.

Mientras ello sucede, debe ser prioritario, no solo el control metabólico de la DM tipo 2 sino la de todos los FRCV acompañantes, con el fin de frenar el avance de la aterosclerosis y con ello, las temibles complicaciones de la misma.

7. CONCLUSIONES

1ª.- En la muestra de este estudio, los valores medios de la glucemia aumentan con la edad hasta los 60 años. Después se estabilizan. La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 también aumenta progresivamente con la edad, especialmente a partir de los 40 años.

2ª.- La diabetes mellitus tipo 2 se ha asociado de forma directa a los FRCV clásicos: hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, cHDL bajo, obesidad e índice tobillo-brazo patológico. En cambio, los pacientes diabéticos eran menos fumadores que los no diabéticos.

3ª.- La prevalencia de la glucemia basal alterada ha sido del 26,3%, presentando cifras elevadas desde edades tempranas y aumentando progresivamente con la edad, excepto en el grupo de 50-59 años donde se produce un descenso. La GBA ha sido más frecuente en hombres en todos los grupos de edad.

4ª.- La glucemia basal alterada se ha asociado a los FRCV clásicos, de forma similar a la DM. La prevalencia de estos FR ha sido más alta en la GBA que en la normoglucemia y en la DM que en la GBA, excepto el porcentaje de fumadores que se ha comportado de manera contraria.

5ª.- La diabetes mellitus tipo 2 ha demostrado ser un factor de riesgo independiente tanto para la mortalidad CV, como para la mortalidad por todas las causas y la combinación morbilidad CV y mortalidad por todas las causas.

6ª.- La glucemia basal alterada no ha demostrado ser en este estudio un factor de riesgo independiente para ninguna de las variables dependientes valoradas, es decir: eventos CV no mortales, mortalidad de causa CV, mortalidad por todas las causas, morbimortalidad de causa CV y el combinado evento CV no mortal y mortalidad por todas las causas.

8. ANEXOS

8.1. Hoja de recogida de datos del primer examen

(Etiqueta)

- | | |
|---|--------------------------------|
| (1) FECHA --/--/-- | (Fecha del reconocimiento) |
| (2) HORA --:-- | |
| (3) SEXO (S) Masculino (N) Femenino | (Tachar lo que no proceda) |
| (4) FECHA DE NACIMIENTO --/--/-- | |
| (5) CIGARRILLOS DÍA -- | (Incluido 0 para no fumadores) |
| SI ES FUMADOR: | |
| (6) Número de años que fuma -- | |
| SI ES EXFUMADOR: | |
| (7) Años que fumó --- | |
| (8) Cigarrillos al día que fumaba --- | |
| (9) Años de no fumador --- | |
| (10) ANTECEDENTES FAMILIARES DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA NO:SÍ | |
| (11) ANTECEDENTES PERSONALES DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA NO:SÍ | |
| (12) ANGOR ESTABLE | NO:SÍ |
| (13) ANGOR ESTABLE GRADO 1 | NO:SÍ |
| (14) ANGOR ESTABLE GRADO 2 | NO:SÍ |
| (15) ANGOR ESTABLE GRADO 3 | NO:SÍ |
| (16) ANGOR ESTABLE GRADO 4 | NO:SÍ |
| (17) ANGOR INESTABLE | NO:SÍ |
| (18) ANGOR PRINZMETAL | NO:SÍ |
| (19) INFARTO DE MIOCARDIO | NO:SÍ |
| (20) ANTECEDENTES PERSONALES ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA NO:SÍ | |
| (21) ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA GRADO 2 | NO:SÍ |
| (21) ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA GRADO 3 | NO:SÍ |

(21) ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA GRADO 4 NO:SÍ

(22) ANTECEDENTES PERSONALES DE PATOLOGÍA VASCULAR CEREBRAL NO:SÍ

(23) ACV NO:SÍ

(24) DNIR NO:SÍ

(25) AIT NO:SÍ

(26) ANTECEDENTES PERSONALES DE HTA NO:SÍ

(27) TRATAMIENTO HTA NO:SÍ

(28) DIETÉTICO NO:SÍ

(29) FARMACOLÓGICO NO:SÍ

(30) ¿QUÉ FÁRMACOS?

(31) ANTECEDENTES PERSONALES DE DM NO:SÍ

(32) TIPO 1 NO:SÍ

(33) TIPO 2 NO:SÍ

(34) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO:SÍ

(35) ANTECEDENTES PERSONALES DE HIPERCOLESTEROLEMIA NO:SÍ

(36) HIPERCOLESTEROLEMIA EN TRATAMIENTO NO:SÍ

(37) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO:SÍ

EXPLORACIÓN.

PRESIÓN ARTERIAL:

(38) PAS 1ª Toma -----

(39) PAS 2ª Toma -----

(40) PAD 1ª Toma -----

(41) PAD 2ª Toma -----

(42) PESO -----kg

(43) TALLA ----- cm

INDICE TOBILLO/BRAZO:

(44) PAS TOBILLO/PAS BRAZO -----/----- = -----

(45) PAS TOBILLO/PAS BRAZO -----/----- = -----

ELECTROCARDIOGRAMA:

(46) FRECUENCIA CARDIACA --- lpm

(47) HVI NO:SÍ

LABORATORIO:

(49) Glucosa

(46) Colesterol total

(47) cHDL

(48) Triglicéridos

8.2. Información sobre el estudio

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. ESTUDIO DE COHORTES DE ALBACETE Y PROVINCIA.

Información para los participantes.

Información referente al estudio:

Las enfermedades cardiovasculares (angina de pecho, infartos, trombosis...) son el principal problema de salud de los países desarrollados porque representan la primera causa de muerte, por su gran repercusión económica y por su capacidad para originar limitaciones y sufrimientos en los pacientes y en sus familiares.

Está demostrado que existen unos llamados “factores de riesgo” (hipertensión, tabaco, colesterol...) que favorecen la aparición de estas enfermedades en las personas que los tienen. También existen otros factores llamados “protectores” (hacer ejercicio físico, mantener un peso adecuado...) que ayudan ante estas enfermedades.

Nuestro grupo (Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete – GEVA-) realizó un estudio en el que usted participó entre los años 1992 y 1994 en la provincia de Albacete; queríamos saber con qué frecuencia se presentaban esos factores de riesgo y factores protectores en nuestra provincia. Ahora, 10 años después, se trata de estudiar cómo han evolucionado esos factores, de riesgo y protectores, si han aumentado o han disminuido y cómo han podido influir en que aparezcan enfermedades cardiovasculares en nuestra provincia.

En estos últimos 10 años ha aumentado mucho la importancia que se da a los aspectos genéticos, es decir, a cómo se transmiten y cuáles son los rasgos hereditarios de las enfermedades cardiovasculares. El conocimiento de la influencia de la herencia podría ayudar a establecer pautas de prevención

sobre aquellas personas con más tendencia a presentar este tipo de enfermedades. Por este motivo en este nuevo estudio vamos a incluir un análisis genético y guardaremos una muestra de su sangre para posibles estudios posteriores, con el objetivo de rentabilizar al máximo la información que obtengamos y evitar las molestias y los riesgos de la obtención reiterada de muestras de sangre.

Nos comprometemos a mantener en todo momento la confidencialidad de todos sus datos.

Queremos solicitarle su participación en este estudio. Es importante que usted lea y entienda bien toda esta información y que sepa que:

- 1- Tomar parte en el presente estudio es totalmente voluntario.
- 2- Usted se beneficia directamente al tomar parte del estudio, puesto que le informaremos puntualmente de los resultados de su valoración, que pueden servir de ayuda para su médico, Pero además, los conocimientos que se obtengan de él pueden ayudar a los profesionales de la salud a conocer mejor las enfermedades cardiovasculares.
- 3- Podrá abandonar el estudio en cualquier momento que lo desee sin ningún tipo de problema y sin perder ningún beneficio al que usted tenga derecho.
- 4- Si alguna nueva información llega a obtenerse y es importante para usted, será informado inmediatamente.
- 5- Usted puede discutir y realizar todas las preguntas que desee sobre este estudio con los miembros del equipo.

Procedimiento:

El estudio consistirá en realizarle una visita clínica y una analítica.

En la visita clínica se le realizarán diferentes preguntas. Todas las respuestas a las preguntas serán confidenciales, sus respuestas irán apuntadas con números y su nombre nunca aparecerá como tal en ningún sitio. La entrevista durará aproximadamente media hora y se le realizarán preguntas sobre su historia médica, sus antecedentes médicos familiares y sus hábitos. En esta entrevista mediremos su altura, peso, presión arterial y le realizaremos un electrocardiograma.

Será usted citado otro día para que le realicemos una analítica de sangre.

8.3. Modelos de Consentimiento Informado

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. ESTUDIO DE COHORTES DE ALBACETE Y PROVINCIA.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO.

PARTICIPANTE NÚMERO:

YO _____

(Nombre del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He hablado con _____

(Nombre del investigador)

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas suficientemente aclaratorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He recibido una copia de este documento sobre consentimiento informado.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1- Cuando quiera.
- 2- Sin tener que dar explicaciones.
- 3- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos habituales.

Y he expresado libremente mi conformidad de participar en el estudio.

_____ Fecha: _____

(Firma del participante)

_____ Fecha: _____

(Firma del investigador)

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. ESTUDIO DE COHORTES
DE ALBACETE Y PROVINCIA.

CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL EN PRESENCIA DE UN
TESTIGO.

PARTICIPANTE NÚMERO:

YO _____ declaro bajo mi
(Nombre completo del testigo)
responsabilidad que _____
(Nombre del participante)

Ha recibido la hoja de información del estudio.

Ha sido informado por _____
(Nombre del investigador)

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido respuestas suficientemente aclaratorias a sus preguntas.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha recibido una copia de este documento sobre consentimiento
informado.

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

- 1- Cuando quiera.
- 2- Sin tener que dar explicaciones.
- 3- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos habituales.

Y ha expresado libremente su conformidad de participar en el estudio.

_____ Fecha: _____
(Firma del testigo)

_____ Fecha: _____
(Firma del investigador)

9. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Organización Mundial de la Salud. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2014 [Monografía en internet]. Ginebra, 2014. Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/es/
- ² Organización Mundial de la Salud. En las Estadísticas Sanitarias Mundiales se informa de los progresos realizados hacia el logro de los objetivos mundiales relacionados con la salud en 194 países [Comunicado de prensa en Internet]. Ginebra, 2015 [citado 13 mayo 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/world-health-statistics-2015/es/>
- ³ Organización Mundial de la Salud. Las 10 causas mundiales de defunción en el mundo. [Nota descriptiva en Internet]. Ginebra, 2014 [citado mayo 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index2.html>
- ⁴ Sociedad Española de Cardiología y la Fundación Española del Corazón. Informe de la salud cardiovascular en España en el contexto Europeo [Monografía en Internet]. Madrid, España. Disponible en: <http://www.secardiologia.es/images/stories/file/salud-cardiovascular-espana-europa.pdf>
- ⁵ Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares [Nota de prensa en internet]. Ginebra, 2015 [citado enero 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
- ⁶ Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. Rev Esp Cardiol (Supl.) 2006;6:3G-12G.
- ⁷ Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2013 [Nota de prensa en internet]. Madrid, España; 2015 [citado 27 febrero 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>
- ⁸ Sociedad Española de Cardiología La enfermedad cardiovascular mata 65 veces más que los accidentes de tráfico. [Nota de prensa en internet]. Madrid, España; 2015 [citado 14 marzo 2015]. Disponible en : <http://www.secardiologia.es/images/comunicacion/notas/dia-europeo-prevencion-del-rcv.pdf>
- ⁹ Maiques A, Morales MM, Franch M, Alfonso MD, Moreno-Manzanaro P, García JM. Cálculo del riesgo coronario de los pacientes incluidos en el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. Aten Primaria. 1995;15:86-92.
- ¹⁰ Marrugat J, Fiol M, Sala J, Tormo MJ, Segura A, Muñoz J, et al, por los investigadores del IBÉRICA. Variabilidad geográfica en España en las tasas de incidencia y mortalidad poblacionales por infarto agudo de miocardio en el estudio IBERICA. Gac Sanit. 2000;14 (Supl 2):S81.

-
- ¹¹ Federación Internacional de la Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID, 6ª Edición [Monografía en internet] 2013. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/SP_6E_Atlas_Full.pdf
- ¹² García González JM. Contribuciones de la mortalidad cardiovascular a la esperanza de vida de la población española de 1980 a 2009. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:848-53.
- ¹³ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Estrategias en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2012 [Monografía en internet]. Madrid, España; 2012. Disponible en : http://www.observatorio.naos.aesan.msssi.gob.es/docs/docs/documentos/estrategia_en_diabetes_del_sistema_nacional_de_salud_2012.pdf
- ¹⁴ Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH. Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 (Suppl 2):S46–S53.
- ¹⁵ Cabezas Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). *Diabetología* 1998;41:1263-9.
- ¹⁶ Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, Kohner E, Janka H, Stevens L, et al. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Ophthalmology* 1997;104:252-60.
- ¹⁷ Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 2006;113:2943-6.
- ¹⁸ Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29-36.
- ¹⁹ Goday A, Delgado E, Díaz-Cardorniga FJ, de Pablos P, Vázquez JA, Soto E. Epidemiología de la diabetes tipo 2 en España. *Endocrinol Nutr*. 2002;49:113-26.
- ²⁰ Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:937-42.
- ²¹ Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
- ²² Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.

- ²³ Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, et al. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15.780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia*. 2010;53:2509-17.
- ²⁴ O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-23.
- ²⁵ Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al, for the Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364:829-41.
- ²⁶ Haffner S, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-34.
- ²⁷ Evans J, Wang J, Morris A. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *Br Med J*. 2002;324:939-43.
- ²⁸ Bulungahapitiya U, Siyambalapiyita S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26:142-8.
- ²⁹ Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Katon S, Tumiletho J. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and nondiabetic individuals with and without history of myocardial infarction. *Diabetologia*. 2005;48:656-61.
- ³⁰ Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease mortality in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161:1717-23.
- ³¹ Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:954-60.
- ³² Fox C, Sullivan L, D'Agostino R, Wilson P. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2004;27:704-8.
- ³³ Cano JF, Baena-Díez LM, Franch J, Vila J, Tello, S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetes compared to non diabetic first acute myocardial infarction patients. A population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010;33:2004-9.

- ³⁴ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
- ³⁵ American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care*. 2015;38 (Suppl.1):S49–S57.
- ³⁶ Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Tébar FJ, Ortega E, Nubiola A, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2015). *Clin Invest Arterioscl*. 2015;27:181-92.
- ³⁷ European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J*. 2012, 33:1635-701.
- ³⁸ Kannel WB, McGee D, Gordon T: A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1976;38:46-51.
- ³⁹ Anderson KM, Wilson PWF, Odel PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-62.
- ⁴⁰ Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silverhatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
- ⁴¹ Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovás J, Cordon F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
- ⁴² Aranceta J, Pérez C, Foz M, Montilla T, Serra L, Moreno B, et al. Grupo colaborativo para el estudio DORICA fase II. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptables a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:686-91.
- ⁴³ Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten years risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE projet. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- ⁴⁴ Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101:671-9.

- ⁴⁵ D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-53.
- ⁴⁶ Artigao Rodenas LM, Carbayo Herencia JA, División Garrote JA, Gil Guillén VF, Massó Orozco J, Simarro Rueda M, et al. Framingham risk score for prediction of cardiovascular diseases: a population-based study from southern Europe. *PLoS ONE*. 2013;8:e73529.
- ⁴⁷ Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, et al. La ecuación ERICE: la nueva ecuación autóctona de riesgo cardiovascular para una población mediterránea envejecida y de bajo riesgo en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:205-15.
- ⁴⁸ American Diabetes Association. Introduction. *Diabetes Care*. 2015;38 (Suppl 1):S1-S2.
- ⁴⁹ Carter SJ, Roberts MB, Salter J, Eaton CB. Relationship between Mediterranean Diet Score and atherothrombotic risk: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *Atherosclerosis*. 2010;210:630-6.
- ⁵⁰ DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26:61-9.
- ⁵¹ Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Bressan F, Girotto S, Corbellini M, et al. The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia*. 1995;38:318-25.
- ⁵² Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:726-9.
- ⁵³ Bayo J, Sola C, García F, Latorre PM, Vázquez JA. Prevalencia de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina en Lejona (Vizcaya). *Med Clin*. 1993;101:609-12.
- ⁵⁴ Franch Nadal J, Álvarez Torices JC, Álvarez Guisasola F, Diego Domínguez F, Hernández Mejía R, Cueto Espinar A. Epidemiología de la diabetes mellitus en la provincia de León. *Med Clin*. 1992;98:607-11.
- ⁵⁵ Tamayo Marco B, Faure Nogueras E, Roche Asensio MJ, Rubio Calvo E, Sánchez Oriz E, Salvador Oliván JA. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care*. 1997;20:534-6.

- ⁵⁶ Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43:33-40.
- ⁵⁷ Botas P, Delgado E, Castaño G, Díaz C, Prieto J, Díaz FJ. Prevalencia de diabetes en Asturias. *Avances Diabetología.* 2000;8:465-70.
- ⁵⁸ Rodríguez Paños B, Sanchis C, García Gosálvez F, Divisón JA, Artigao LM, López Abril J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular en la provincia de Albacete. Grupo de Enfermedad Vascular de Albacete. *Aten Primaria.* 2000;25:166-71.
- ⁵⁹ Masia R, Sala J, Rohlfes I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J, en nombre de los investigadores del estudio REGICOR. Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:261-4.
- ⁶⁰ De Pablos Velasco PL, Martínez Martín FJ, Rodríguez Pérez F, Ania BJ, Losada A, Betancor P. Guía Study. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose intolerance in Canarian Caucasian population comparison of the ADA and the 1985 WHO criteria: The Guía study. *Diabet Med.* 2001;18:235-41.
- ⁶¹ Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suárez V, Bosch E, Carrillo A, Nóvoa FJ. Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med.* 2006;23:148-55.
- ⁶² Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc).* 2005;124:606-12.
- ⁶³ Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de los datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1030-40.
- ⁶⁴ Grau M, Elousa R, Cabrera A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:295-304.
- ⁶⁵ Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55:88-93.

- ⁶⁶ Banegas JR, Graciani A, Guallar Castellón P, León Muñoz LM, Gutiérrez Fisac JL, López García E, et al. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid, 2011.
- ⁶⁷ Goday A. Epidemiología de la diabetes y de sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:657-70.
- ⁶⁸ Alberti KGMM. Problems related to definitions and epidemiology of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: studies throughout the world. *Diabetologia* 1993; 36:978-84.
- ⁶⁹ Claret Torrents C., Goday Arnó A.: Epidemiología de la diabetes en el mundo. En: *Diabetes y etnias*, EUROMEDICE, Ediciones Medicas S.L., 2011. p. 23-35.
- ⁷⁰ Connolly V, Unwin N, Sheriff P, et al. Diabetes prevalence and socioeconomic status: a population based study showing increased prevalence of type 2 diabetes mellitus in deprived areas. *J Epidemiol Community Health.* 2000; 54:173-7.
- ⁷¹ Chaturverdi N, Jarrett J, Shipley MJ, et al. Socioeconomic gradient in morbidity and mortality in people with diabetes: cohort study findings from Whitehall study and WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Br Med J.* 1998;316:100-6
- ⁷² Okada K, Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Endo G, Fujii S. Leisure-time physical activity at weekends and the risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med.* 2000;17:53-8.
- ⁷³ Folsom AR, Kushi LH, Hong CP. Physical activity and incident diabetes mellitus in postmenopausal women. *Am J Public Health.* 2000;90:134-8.
- ⁷⁴ Takemura Y, Kikuchi S, Inaba Y, Yasuda H, Nakagawa K. The protective effect of good physical fitness when young on the risk of impaired glucose tolerance when old. *Prev Med.* 1999;28:14-9.
- ⁷⁵ Wallberg-Henriksson H, Rincón J, Zierath JR. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med.* 1998;25:25-35.
- ⁷⁶ Qin L, Knol MJ, Corpeleijn E, Stolk RP. Does physical activity modify the risk of obesity for type 2 diabetes: a review of epidemiological data. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25:5-12.
- ⁷⁷ Barquilla García A, Llisterri Caro JL, Prieto Díaz MA, Alonso Moreno FJ, García Matarín L, Galgo Nafria A, et al. Control de la presión arterial en una población hipertensa diabética asistida en atención primaria: Estudio PRESCAP-Diabetes 2010. *Semergen.* 2015;41:13-23.

- ⁷⁸ Wilson P, Kannel W, Silbershatz H, D'Agostino R. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999;159:1104-9.
- ⁷⁹ UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*. 1998;317:703-13.
- ⁸⁰ Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
- ⁸¹ Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al., for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757-64.
- ⁸² Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9.
- ⁸³ Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23 (Suppl 2):B54-B64.
- ⁸⁴ ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818-28.
- ⁸⁵ ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- ⁸⁶ VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
- ⁸⁷ Pedro_Botet J, Benaiges D., Pedragosa A. Dislipemia diabético. Macro y microangiopatía. *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24:299-305.
- ⁸⁸ Carbayo Herencia JA. Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. ¿Pueden influir en la clasificación del riesgo cardiovascular? *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24:57-70.
- ⁸⁹ Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009;5:150-9.

- ⁹⁰ Sakurai Y, Teruya K, Shimada N, Umeda T, Tanaka H, Muto T, et al. Association between duration of obesity and risk on noninsulin-dependent diabetes mellitus. The Sitetsu Study. *Am J Epidemiol*. 1999;149:256-60.
- ⁹¹ Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:1266-70.
- ⁹² Zugasti Murillo A, Moreno Esteban B. Obesidad como factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión*. 2005;22:32-6.
- ⁹³ Gomis R, Artola S, Conthe P, Vidal J, Casnor E, Font B. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes ambulatorios con sobrepeso u obesidad en España. Estudio OBEDIA. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:485-92.
- ⁹⁴ Han Ts, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Br Med J*. 1995;311:1401-5.
- ⁹⁵ Wassink AMJ, Van der Graaf Y, Van Haefent TW, Spiering W, Soedamah-Muthu SS, Visseren LJ, on behalf of SMART Study Group. Waist circumference and metabolic risk factors have separate and additive effects on the risk of future type 2 diabetes in patients with vascular diseases. A cohort study. *Diabet Med*. 2011;28:932-40.
- ⁹⁶ Ford E, Malarcher A, Herman W, Aubert R. Diabetes mellitus and cigarette smoking: findings from 1989 National Health Interview Survey. *Diabetes Care*. 1994;17:688-92.
- ⁹⁷ American Diabetes Association. Smoking and diabetes. *Diabetes care* 2004. 27 (suppl 1):S74-S75.
- ⁹⁸ Jones J, Hedley A. Prevalence of smoking in a diabetic population: the need for action. *Diabet Med*. 1987;4:233-236.
- ⁹⁹ Solberg LI, Desai JR, O'Connor PJ, Biship DB, Devlin HM. Diabetic patients who smoke: are they different?. *Ann Fam Med*. 2004;2:26-32.
- ¹⁰⁰ Walters D, Gatling W, Houston A, Mulle M, Julious S, Hill R. Mortality in diabetic subjects: an eleven-year follow-up of a community-based population. *Diabet Med*. 1994;11:968-73.
- ¹⁰¹ Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.

- ¹⁰² Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelash H, Lindner J. The DIS Group. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study. 11-year followup. *Diabetología*. 1996;39:1577-83.
- ¹⁰³ Muhlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: an update. *Diabet Med*. 1994;11:336-43.
- ¹⁰⁴ Yudkin J. How can we best prolong life? Benefits of coronary risk factor reduction in non-diabetic and diabetic subjects. *Br Med J*. 1993;306:1313-18.
- ¹⁰⁵ Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421-31.
- ¹⁰⁶ Libby P, Plutzky J. Diabetic Macrovascular Disease The Glucose Paradox?. *Circulation*. 2002;106:2760-3.
- ¹⁰⁷ UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- ¹⁰⁸ Holman RR, Paul SK, BethelMA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- ¹⁰⁹ Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009; 373:1765-72.
- ¹¹⁰ Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:2288-98.
- ¹¹¹ Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, et al; GRACD investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndrome. The Global Resgistry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2004;164:1457-63.
- ¹¹² Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al; The task forcé on diabetes and cardiovascular diseases of the ESC and EASD. Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
- ¹¹³ Escobar C, Barrios V. Diabetes and hypertension: whic is the best approach? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7:269-71.

- ¹¹⁴ Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004;62:1558-62.
- ¹¹⁵ Woo D, Gebel J, Miller R, Kothari R, Brott T, Khoury J, et al. Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: a population-based study. *Stroke*. 1999;30:2517-22.
- ¹¹⁶ Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2007;30:1730-35.
- ¹¹⁷ Zhang Y, Galloway JM, Welty TK, Wiebers DO, Whisnant JP, Devereux RB, et al. Incidence and risk factors for stroke in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2008;118:1577-84.
- ¹¹⁸ Boden-Albala B, Cammack S, Chong J, Wang C, Wright C, Rundek T, et al. Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care*. 2008;31:1132-7.
- ¹¹⁹ Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.
- ¹²⁰ Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*. 2008;26:2103-11.
- ¹²¹ Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757-67.
- ¹²² Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
- ¹²³ Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L, et al. VA-HIT Study Group. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation*. 2001 Jun 12;103:2828-33.
- ¹²⁴ Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.

- ¹²⁵ Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2010;33:1395-402.
- ¹²⁶ Montero Monterroso JL, Gascón Jiménez JA, Vargas Rubio MD, Quero Salado C, Villalba Marín P, Pérula De Torres LA. Prevalencia y factores asociados a la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Atención Primaria. *Semergen*. 2015;41:183-90.
- ¹²⁷ Scanlon JM, Macsata RA, Neville RF, Sidawy AN. Diabetic Peripheral Arterial Disease. In Dieter RS, Dieter RA, Dieter III RA, Editors. *Peripheral Arterial Disease*. New York: McGraw-Hill; 2009:827-41.
- ¹²⁸ Brand FN, Abbott RD, Kannel WB. Diabetes, Intermittent Claudication, and Risk of Cardiovascular Events: The Framingham Study. *Diabetes*. 1989;38:504-9.
- ¹²⁹ Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:894-9.
- ¹³⁰ Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:2890-909.
- ¹³¹ Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2006;44:531-6.
- ¹³² Carbayo Herencia JA, Artigao Rodenas LM, Divisón Garrote JA, Caldevilla Bernardo D, Sanchis Doménech C, Torres Moreno P, en nombre del Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA). Índice tobillo-brazo e incidencia de la mortalidad por todas las causas y morbilidad cardiovascular en una cohorte prospectiva de origen poblacional. *Clin Invest Arterioscl*. 2011;23:21-28.
- ¹³³ American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care*. 2003;26:3333-41.
- ¹³⁴ Mancera Romero J, Paniagua Gómez F, Martos Cerezuela I, Baca Osorio A, Ruiz Vera S, González Santos P, et al. Enfermedad arterial periférica oculta en población diabética seguida en atención primaria. *Clin Invest Arterioscl*. 2010;22:154-61.
- ¹³⁵ Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: A systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1463-9.

- ¹³⁶ Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45:S5-67.
- ¹³⁷ Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
- ¹³⁸ Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. Grupo de Trabajo de Diagnostico y Tratamiento de las Enfermedades Arteriales Periféricas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades arteriales periféricas. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:172.e1-e57.
- ¹³⁹ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet*. 1994;344:1383-9.
- ¹⁴⁰ Bogaert MG, Clement DL. Lack of influence of propranolol and metoprolol on walking distance in patients with chronic intermittent claudication. *Eur Heart J*. 1983; 4:203-4.
- ¹⁴¹ Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:66-70.
- ¹⁴² The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- ¹⁴³ The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 (Suppl 1):S5-S20.
- ¹⁴⁴ International Expert Committee. Internacional Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- ¹⁴⁵ American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 (Suppl 1):S62-S69.
- ¹⁴⁶ Valdés S, Delgado E. Epidemiología de la prediabetes en España. *Av Diabetol*. 2009;25:99-104.

- ¹⁴⁷ Giralt Muiña P, Gutiérrez Ávila G, Ballester Herrera MJ, Botella Romero F, Angulo Donado JJ. Grupo de Epidemiología de Diabetes de Castilla-La Mancha (GEDCAM) Prevalencia de diabetes y diabetes oculta en adultos de Castilla-La Mancha. Med Clin (Barc). 2011;137:484-90.
- ¹⁴⁸ Fuller JH, Shipley MJ, rose G, Jarret RJ, Keen h. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. Lancet. 1980;1:1373-6.
- ¹⁴⁹ The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375:2215-22.
- ¹⁵⁰ Serrano R, García-Soidán FJ, Díaz-Redondo A, Artola S Franch J, Díez J, et al. Estudio de Cohortes en Atención Primaria sobre la evolución de sujetos con prediabetes (PREDAPS). Fundamentos y metodología. Rev Esp Salud Pública. 2013; 87:127-35.
- ¹⁵¹ INEBase [Internet]. Instituto Nacional de Estadística. Censos de población y viviendas 1991. INEbase, 2012. Disponible en: <http://www.ine.es>.
- ¹⁵² INEBase [Internet]. Instituto Nacional de Estadística. Población censal de hecho de Comunidades Autónomas y densidad por Km² (Península, Islas Baleares y Canarias). Madrid [Modificado en 2007]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebaseweb/pdfDispacher.do?td=151573&L=0>
- ¹⁵³ Sanchis C, López Abril J, Artigao M. Patología circulatoria y factores de riesgo vascular en la Zona básica de salud III de Albacete. En Gómez Ruiz FT, Eds. Atención al paciente vascular en Atención Primaria. Barcelona: Centro de Documentación de Laboratorios Uriach. 1991:53-65.
- ¹⁵⁴ Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, Kiely DK, Kannel WB. Coronary risk associated with age and sex on parenteral heart disease in the Framingham Study. Am J Cardiol. 1989;64:555-9.
- ¹⁵⁵ Plaza I, Otero J, Muñoz MT, Madero R, Baeza J, Ceñal MJ, et al. Estudio de Fuenlabrada: agregación familiar de la cardiopatía isquémica y de los factores de riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 1989;42:501-12.
- ¹⁵⁶ Grupo de trabajo de angina de pecho. Clasificación y tratamiento de la angina de pecho. Rev Esp Cardiol. 1988;41:327-35.
- ¹⁵⁷ Proudfit WL. Grading angina pectoris: Comment on the Canadian system. Can J Cardiol. 1986;2:62-3.
- ¹⁵⁸ Bayés A. Imagen electrocardiográfica de necrosis. En: Bayés A. Fundamentos de electrocardiografía. Barcelona. Editorial Científico Médica. 1985;198-231.

- ¹⁵⁹ Heidrich H, Allenberg J, Cachovan M, Creutzig A, Diehm C, Gruss J, et al. Guidelines for therapeutic studies on peripheral arterial occlusive disease in Fontaine stages II-IV. VASA. 1992;21:333-43.
- ¹⁶⁰ Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso para el control de la hipertensión en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1990. 64p.
- ¹⁶¹ World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension. J Hypertens. 1999;17:2413-46.
- ¹⁶² American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Clasificación of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-97.
- ¹⁶³ Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee of the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2004;27 (Suppl 1):S5-S10.
- ¹⁶⁴ Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Med Clin (Barc). 2000;115:587-97.
- ¹⁶⁵ World Medical Association. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [sitio en Internet]. [citado el 8 de junio de 2015]. Disponible en: <http://www.wma.net>
- ¹⁶⁶ Bel Ferré NM, Inglés Novell M, Piñol Moreso JL. Estudios de cohorte. Fisioterapia. 2009;31:218-23.
- ¹⁶⁷ Domenech JM. Análisis multivariante: Modelos de regresión. UD 11: Análisis de supervivencia. Barcelona: Signo; 2002.
- ¹⁶⁸ Millán J, Alegría E, Álvarez-Sala L, Ascaso J, Lahoz C, Mantilla T, et al. Documento Abordaje de la Dislipemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte III). Clin Invest Arterioscl. 2012;24:102-7.
- ¹⁶⁹ Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Rev Esp Obes 2007;7-48.
- ¹⁷⁰ Alonso de la Iglesia B, Ortiz Marrón H, Saltó Cerezuela E, Toledo Pallarés J. Epidemiología del tabaquismo: efectos sobre la salud, prevalencia de consumo y actitudes. Estrategias de prevención y control. Prev Tab. 2006;8 (Supl 1):2-10.

- ¹⁷¹ Marin A, Medrano MJ, Gonzalez J, Pintado H, Compaired V, Bárcena M, et al. Risk of ischaemic heart disease and acute myocardial infarction in a Spanish population: observational prospective study in a primary-care setting. *BMC Public Health* 2006; 6:38.
- ¹⁷² Passa P. Diabetes trends in Europe. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18 (Suppl 3):S3-S8.
- ¹⁷³ Catalá Bauset M, Catalá Pascual MJ, Dolz Domingo A, Lluch Verdú I, Costa E, Sáez E, et al. Prevalencia de diabetes en la Comunidad Valenciana. Datos epidemiológicos. *Estudio Valencia. Av Diabetol.* 2008;24 (Supl 1):45–112.
- ¹⁷⁴ Zorrilla Torres B, Cantero Real JL, Martínez Cortés M. Estudio de la diabetes mellitus no insulino dependiente en atención primaria en la Comunidad de Madrid a través de la red de médicos centinelas. *Aten Primaria.* 1997;20:543–8.
- ¹⁷⁵ Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos JM, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Ed Visto Bueno Equipo Creativo. España, 2007.
- ¹⁷⁶ Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Av Diabetol.* 2005;21:7-10.
- ¹⁷⁷ Abraham TM, Pencina KM, Pencina MJ, Fox CS. Trends in diabetes incidence: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2015;38:482-7.
- ¹⁷⁸ Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J.* 1990;120:672-6.
- ¹⁷⁹ McPhillips JB, Barrett-Connor E, Wingard DL. Cardiovascular disease risk factors prior to the diagnosis of impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus in a community of older adults. *Am J Epidemiol.* 1990;131:443-53.
- ¹⁸⁰ Baena Díez JM, Martínez Martínez JL, Álvarez Pérez B, Tomàs Pelegrina J, Piñol Forcadell P, Raidó Quintana EM, et al. Riesgo cardiovascular asociado a las nuevas categorías diagnósticas de la diabetes mellitus propuestas por la Asociación Americana de Diabetes. *Atención Primaria.* 2001;28:31-8.
- ¹⁸¹ Baena Díez JM, Bermúdez-Chillida N, Mindet X, Del Val.García JL, Muñoz MA, Schröder H. Glucemia basal alterada y riesgo de diabetes mellitus a los 10 años. Estudio de cohorte. *Med Clin (Barc).* 2011;139:382-5.
- ¹⁸² O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:299-310.

- ¹⁸³ Pan W, Cedres L, Liu K, Dyer A, Schoenberger J, Shekelle R, et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol.* 1986;123:504-16.
- ¹⁸⁴ Wilson P, Cupples L, Kannel W. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. *Am Heart J.* 1991;121:586-90.
- ¹⁸⁵ Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, et al; on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J.* 2004;25:1880-90.
- ¹⁸⁶ Matz K, Keresztes K, Tatschl C, Nowotny M, Dachenhausenm A, Brainin M, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients. *Diabetes Care.* 2006;29:792-7.
- ¹⁸⁷ Levitzky YS¹, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Am Coll Cardiol.* 2008;51:264-70.
- ¹⁸⁸ Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs J, D'Agostino RS, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA.* 2004;292:2495-9.
- ¹⁸⁹ Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, Yeh J, Best LG, Fabsitz RR, et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 2006;47:410-4.
- ¹⁹⁰ Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1,9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:105–13.
- ¹⁹¹ The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215-22.
- ¹⁹² Samaras K, Crawford J, Lutgers HL, Campbell LV, Baune BT, Lux O, et al. Metabolic burden and disease and mortality risk associated with impaired fasting glucose in elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:1435-42.
- ¹⁹³ Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet.* 2014;383:1973-80.
- ¹⁹⁴ Folsom A, Rasmussen M, Chambless L, Howard G, Cooper L, Schmidt M, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care.* 1999;22:1077-83.

- ¹⁹⁵ Blanes JI, Cairols MA, Marrugat J. Prevalence of peripheral artery disease and its associated risk factors in Spain: The ESTIME Study. *Int Angiol.* 2009; 28:20-5.
- ¹⁹⁶ Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Grau M, Baena-Diez JM, Mostaza JM, Vila J. Prevalence and clinical characteristics of peripheral arterial disease in the study population Hermex. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65:726-33.
- ¹⁹⁷ Carbayo JA, Divisón JA, Escribano J, López-Abril J, López de Coca E, Artigao LM, Martínez E, Sanchis C, Massó J, Carrión L. Using ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: prevalence and associated risk factors in a random population sample. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:41-49.
- ¹⁹⁸ Beks P, Mackaay A, de Neeling J, de Vries H, Bouter L, Heine R. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia.* 1995;38:86-96.
- ¹⁹⁹ Pankow JS, Kwan DK, Duncan BB, Schmidt MI, Couper DJ, Golden S, et al. Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care.* 2007;30:325-31.
- ²⁰⁰ Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Jerique J, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Arístegui I: Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000;115:726-29.
- ²⁰¹ Tomás Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintrolá I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1146-54.
- ²⁰² Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
- ²⁰³ Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004;53:2095-100.
- ²⁰⁴ Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920-4.
- ²⁰⁵ Saydah S, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL: Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care.* 2001;24:447-53.

- ²⁰⁶ Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1998; 21:1167-72.
- ²⁰⁷ Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
- ²⁰⁸ Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Huang Y, Hu Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann Med*. 2014;46:684-92.
- ²⁰⁹ Wen CP, Cheng TYD, Tsai SP, Hsu HL, Wang SL. Increased mortality risks of pre-diabetes (impaired fasting glucose) in Taiwan. *Diabetes Care*. 2005;28:2756-61.
- ²¹⁰ Rijkkelijkhuizen JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA, Dekker JM. High risk of cardiovascular mortality in individuals with impaired fasting glucose is explained by conversion to diabetes: the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2007;30:332-6.
- ²¹¹ The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association criteria . *Lancet*. 1999;354:617-21.
- ²¹² DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*. 2003;26:688-96.
- ²¹³ Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke*. 1996;27:210-5.
- ²¹⁴ Banegas JR , Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Villar F, Herruzo R. Mortality attributable to cardiovascular risk factors in Spain. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2003;57 (Supl 1):S18–S21.
- ²¹⁵ Valdés S, Botas P, Delgado E, Díaz-Cadorniga F. Riesgo de mortalidad en diabetes diagnosticada, diabetes no diagnosticada y prediabetes en población adulta española. Estudio Asturias 1998-2004. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:528-34.
- ²¹⁶ Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115:534-9.
- ²¹⁷ Gómez de la Cámara A, Rubio-Herrera MA, Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Guerique JA, Jurado Valenzuela C, Cancelas Navia P; en representación del grupo DRECE. Causas principales de mortalidad precoz y exceso de mortalidad en la población diabética española. Estudio DRECE III. *Endocrinol Nutr*. 2009;56 (Supl 4):30-3.

²¹⁸ Diabetes Care and Research in Europe: the Saint Vincent Declaration WHO/IDF Europe. Diabetic Med. 1990;7:360.